



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin och
husdjursvetenskap**

Institutionen för kliniska vetenskaper

Akut livmoderinflammation hos svenska mjölkkor

- bakterieflora, antibiotikaresistens, behandling och
fruktsamhet

Anna Ordell

*Uppsala
2014*

Examensarbete 30 hp inom veterinärprogrammet

*ISSN 1652-8697
Examensarbete 2014:1*

Akut livmoderinflammation hos svenska mjölkcor

- bakterieflora, antibiotikaresistens, behandling och fruktsamhet

Acute metritis in Swedish dairy cows

- bacterial flora, antimicrobial resistance, treatment and fertility

Anna Ordell

Handledare: Renée Båge, Institutionen för kliniska vetenskaper

Biträdande handledare: Hans Gustafsson, Institutionen för kliniska vetenskaper

Biträdande handledare: Helle Ericsson Unnerstad, Enheten för djurhälsa och antibiotikafrågor, SVA

Examinator: Ulf Magnusson, Institutionen för kliniska vetenskaper

Examensarbete i veterinärmedicin

Omfattning: 30 hp

Nivå och fördjupning: Avancerad nivå, A2E

Kurskod: EX0736

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2014

Delnummer i serie: Examensarbete 2014:1

ISSN: 1652-8697

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: fertilitet, transitionsko, antibiotikapolicy, diagnos

Key words: Cattle, uterine health, puerperal metritis, transition cow, antibiotic policy, diagnose

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

SAMMANFATTNING

Akut metrit drabbar kor 1-2 veckorna efter kalvning med symtom som feber $\geq 39,5^\circ$, nedsatt allmäntillstånd och illaluktande vaginala flytningar. Denna typ av livmoderinflammation står för 64% av den totala mängd antibiotika som används vid behandling av reproduktionsstörningar. Idag rekommenderas behandling med penicillin vid akut metrit baserat på klinisk erfarenhet, aktuell litteratur och branschens generella inställning till antibiotikaanvändning och resistensutveckling, men ingen fältstudie har tidigare gjorts i Sverige inom detta område.

Bovint herpesvirus typ 4 (BHV-4) är internationellt känt för att ha påverkan på livmodern i samband med metrit. Viruset är spritt över stora delar av världen men har ännu ej påvisats i Sverige. Syftet med denna studie var att undersöka bakteriefloran, antibiotikaresistens, antibiotikaval och tillfrisknande hos kor som av praktiserande veterinärer i fält diagnosticerats och behandlats för akut metrit samt att undersöka förekomsten av BHV-4 hos dessa kor.

I studien provtogs 74 kor med symptom på akut metrit första veckan postpartum av veterinärer i fält anslutna till projektet. Både svabbar från livmodern och blodprover samlades för bakteriologisk- respektive virologisk undersökning. Bakteriologiska prover odlades och antibiotikaresistens bestämdes medan förekomst av BHV-4 undersöktes med serologi. Bakteriepanoramata i denna studie liknade de i tidigare experimentella studier gjorda i Sverige och resistensundersökningarna visade en låg frekvens förvärvad resistens. Korna i studien behandlades utefter veterinärens val vilket i 76% av fallen var penicillin. Antikroppar mot BHV-4 hittades hos 6 kor i Västergötland.

Inget samband mellan val av antibiotikum och tillfrisknande kunde ses. Om behandling med antibiotika vid fall av akut metrit anses indicerat rekommenderas penicillin på grund av dess låga bidragande effekt till resistensutveckling. Misstänkt positiva BHV-4-prover behöver konfirmeras med annan metod.

SUMMARY

Acute metritis affects cows the first 1-2 weeks after calving with symptoms of fever $\geq 39.5^{\circ}$, poor general condition and smelly vaginal discharge. This type of uterine disease accounts for 64 % of the total amount of antibiotics used in the treatment of various reproductive disorders. Today, the recommended treatment of acute metritis is penicillin based on current literature, clinical experience, the general Swedish approach to antibiotic use and development of antibiotic resistance. However no field study has previously been done in Sweden in this area. Bovine herpes virus type 4 (BHV-4) is internationally suggested to be associated with metritis. The virus is spread over large parts of the world but has not yet been detected in Sweden.

The aim of this study was to investigate the bacterial flora, antimicrobial susceptibility, antibiotic treatment and recovery in cows diagnosed and treated for acute metritis by practicing field veterinarians, and to investigate the prevalence of BHV-4 in the uterus.

Practitioners involved in the study collected 74 samples from cows with symptoms of acute metritis during the first week post partum. Swabs from the uterus and blood samples were collected for bacteriological and virological examination. Bacteriological samples were cultured and isolated bacteria were tested for antimicrobial susceptibility. Blood samples were analyzed by serology for BHV-4. The bacteriological panorama in this study were similar to that in previous experimental studies carried out in Sweden and susceptibility testing revealed a low level of acquired resistance. The cows in the study were treated according to the practitioner's choice which in 73% of cases was penicillin. No association between choice of antibiotic and the recovery could be seen. Antibodies against BHV-4 were found in 6 cows in the province of Västergötland.

Since there was no association between antibiotic drug used and recovery rate, penicillin is recommended as first choice of antibiotics in the treatment of acute metritis in Swedish cows. Penicillin has narrow antimicrobial spectrum and contributes less to antimicrobial resistance emergence than antibiotics with broad spectrum. Potential positive BHV-4- samples need to be confirmed by another method.

INNEHÅLL

Inledning.....	1
Ordlista.....	2
Litteraturoversikt.....	3
Fysiologi.....	3
Involution	3
Bakteriell kontamination	4
Normal cyklicitet efter kalvning	4
Livmoderinflammation.....	4
Diagnostik	5
Flytningar	5
Palpation.....	6
Ultraljud	6
Cytologi.....	6
Biopsi	6
Vilka kor drabbas? Den komplicerade postpartum-perioden.....	6
Negativ energibalans	7
Immunstatus	7
Skötsel	7
Hull.....	8
Specifika riskfaktorer	8
Bakterier.....	9
Antibiotikaresistens	10
BHV-4	10
Behandling	10
Antibiotika.....	10
NSAID.....	11
Hormoner	11
Påverkan på fertilitet	11
Forskningsprojekt.....	12
Material och Metoder	12
Del 1	13
Del 2	13

Del 3	13
Resultat.....	14
Djurmaterial	14
Bakteriefynd	16
Antibiotikaresistensundersökning	16
Escherichia coli	16
Trueperella pyogenes	17
Fusobacterium necrophorum.....	17
Övriga bakterier.....	17
Behandling	18
Utslagna kor	18
Reproduktionsförmåga	19
Bakteriefynd.....	19
Behandling	19
Kofaktorer	19
BHV- 4.....	20
Diskussion	20
Val av behandling.....	20
Reproduktionsförmåga	21
Bakterier och antibiotikaresistens	21
BHV-4	22
Vikten av förebyggande åtgärder	22
Konklusion	23
Referenser.....	24
Opublicerade källor	30
Bilagor.....	31
Bilaga 1.	31
Bilaga 2.	32
Bilaga 3.	32
Bilaga 4.	32

INLEDNING

Antibiotika används idag i stor omfattning inom både human – och veterinärmedicinen för att bota sjukdomar orsakade av bakterier. Dessvärre är ökningen av antibiotikaresistenta bakterier ett faktum både i Sverige och globalt, detta till följd av alltför frikostig och felaktig antibiotikaanvändning (WHO, 2012). Generellt är dock antibiotikaanvändningen inom svensk mjölkproduktion låg i förhållande till andra länder och förstahandspreparat för många sjukdomar är penicillin (SVA, 2013; Husdjurssektionen SVS, 2013).

I Sverige behandlades 2522 kor för akut metrit under 2012, vilket motsvarar cirka 0.7% av Sveriges kor. Akut metrit drabbar kor de första en till två veckorna efter kalvning och ger symtom som feber, inappetens och illaluktande flytningar.

Vid antibiotikabehandling av reproduktionsstörningar i Sverige, av vilka akut metrit står för 64%, används i 59% av fallen penicillin och 34% av fallen tetracyklin (personligt meddelande, M. Mörk, 2013). Detta stämmer överens med Sveriges veterinärförbunds antibiotikapolicy, där förstahandsvalet av antibiotika till kor med akut metrit är penicillin och andrahandsvalet tetracyklin.

Vanliga bakteriefynd vid akut metrit är *Escherichia coli*, *Trueperella pyogenes* (fd. *Arcanobacterium pyogenes*), *Fusobacterium necrophorum* och *Prevotella melaninogenicus* i internationella studier och i svenska experimentella studier (Kask et al., 1998 och Kindahl et al., 1999). Hur bakteriefloran och dess resistensmönster hos svenska mjölkkor med akut metrit ser ut är idag inte undersökt och det finns därför begränsat vetenskapligt stöd för att penicillin är ett bra förstahandspreparat.

Bovint herpesvirus-4 (BHV-4) finns spritt över hela världen, även i Europa och USA (Thiry et al., 1990). Viruset som orsakar en latent infektion har isolerats från bland annat luftvägar och reproduktionsorgan. BHV-4 har visat sig ha ett samband med metrit och kan vara en bakomliggande orsak till reproduktionsstörningar hos nöt. Samtidig infektion med *E. coli* har experimentellt visats orsaka kraftig inflammation om latent virus reaktiveras (Donofrio et al., 2008). I Sverige har BHV-4 i livmodern hos kor aldrig tidigare studerats.

Arbetet består av två delar; en litteraturstudie och en fältstudie där syftet var att undersöka bakterieflora, resistensmönster, antibiotikaval och tillfrisknande hos kor som av praktiserande veterinärer i fält diagnosticerats och behandlats för akut metrit samt att undersöka förekomsten av BHV-4 hos dessa kor.

ORDLISTA

BHB- Betahydroxybuturat

BHV-4- Bovint herpesvirus typ 4

ELISA - Enzymkopplad immunadsorberande analys

FSH- Follikelstimulerande hormon

KFI - Intervall mellan kalvning och första insemination

LH- Luteiniserande hormon

LPS- Lipopolysackarider

MIC- Minimum Inhibitory Concentration

NEFA- Non esterified fatty acids

NSAID- Non steroid anti-inflammatory drug

PGF 2α - Prostaglandin F 2α

SH- Svensk Holstein

SRB- Svensk röd och vid boskap

TS- Torrsubstans

LITTERATURÖVERSIKT

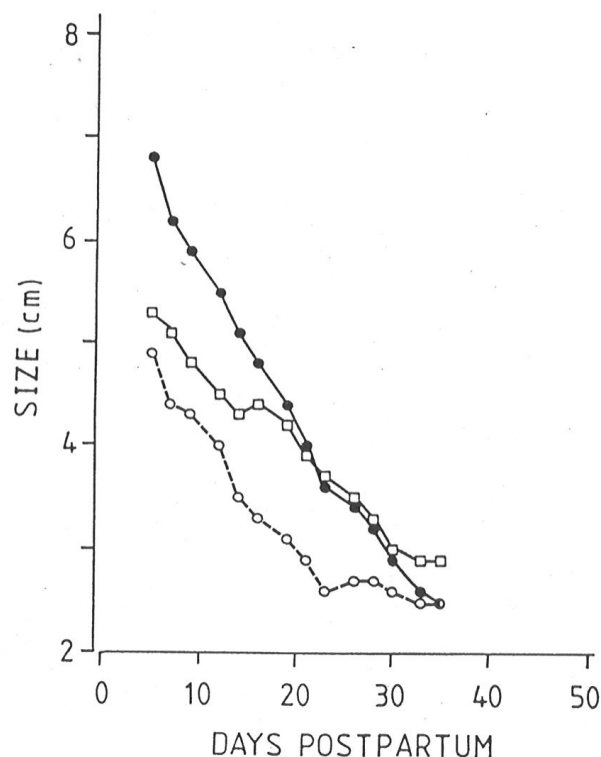
Fysiologi

Involution

Efter en förlossning är livmodern kraftigt förstörd. Processen som sker när livmodern renas och återgår till normal storlek kallas involution. Involutionen karaktäriseras av livmoderkontraktioner, vävnadsreparation och utstötande av vätska och vävnad från livmodern (Noakes et al., 2009).

Involutionen sker under ett exponentiellt avtagande förlopp. De första dagarna efter kalvning sker täta och kraftiga kontraktioner och en stor volym vätska och vävnadsrester från livmoder och placenta, lockie, stöts ut. Kontraktionerna minskar därefter gradvis i styrka och frekvens vilket även lockieflödet gör. Under de 2-3 första veckorna efter kalvning sker en massiv prostaglandinfrisättning som påverkar involutionens längd genom att få myometriet att kontrahera (Lindell et al., 1982). Kor med kortvarig frisättning av prostaglandin har en längre involution än de med långvarig prostaglandinfrisättning.

Vid avslutad involution har livmodern återgått till normal storlek, där livmoderhornets diameter är cirka 3-5 cm (Figur 1) (Bekana, 1996; Noakes et al., 2009). Enligt en svensk studie tar det $21,9 \pm 2,8$ dagar för involutionen att avslutas (Bekana, 1996).



Figur 1. Livmoderns storleksminskning efter förlossning hos en normalkalvande ko. (□) diametern på cervix; (•) diametern på det dräktiga hornet; och (○) diametern på det icke dräktiga hornet (Bekana et al., 1996).

Bakteriell kontamination

Vid kalvning är vulva slapp och cervix är dilaterad. Blod och vävnadsrester är dessutom ett utmärkt bakteriesubstrat vilket troligen kan förklara varför cirka 50% av svenska kor (Fredriksson et al., 1985) och 80-100% av amerikanska och irländska kor (Sheldon et al., 2008) har bakterier i livmodern de första 2 veckorna efter kalvning.

En stor variation av bakterier kan isoleras från livmodern, men *Escherichia coli*, *Trueperella pyogenes*, *Fusobacterium necrophorum* och *Prevotella* species är de vanligast förekommande (Kask et al., 1998; Sheldon et al., 2008). I samband med involutionen renas livmodern från denna bakteriekontamination och blir återigen fri från patogener inom 3 veckor post partum (Bekana, 1996).

Normal cyklicitet efter kalvning

Sexuell cyklicitet drivs av könshormonerna och det hormonella återkopplingssystem där hypothalamus, hypofys, äggstockar och livmoder ingår.

Under hela dräktigheten pågår cyklisk aktivitet i äggstockarna med anovulatoriska follikelvågor. En tid efter kalvning är hypofysen refraktär till följd av en lång tid med negativ återkoppling under dräktigheten av framför allt progesteron från gulkropp och placenta.

Mellan dag 7 och 14 efter kalvning (under en 3-5 dagars period) ökar nivåerna av FSH, vilket är associerat med den första follikulära vågen post partum (Noakes et al., 2009). Av svenska kor har 50% respektive 90% ovulerat första gången dag 30 respektive dag 60 post partum (Petersson, 2007).

Första ovulationen post partum visar kon oftast inget brunstbeteende utan har en så kallad tyst brunst. Detta beror på att kon inte haft någon höjning av progesteron före ovulation vilket krävs för att brunstbeteende ska visas (Noakes et al., 2009). Om brunst och brunstbeteende försätter att utebli kan detta bero på fördröjd ingångsättning av cyklicitet (15,6%), upphörande av cyklicitet (7,3%) eller förlängd lutealfas (6,6%) enligt en svensk studie (Petersson, 2006). De flesta korna i studien (70,4%) återgick till normal cyklicitet inom 56 dagar efter kalvning. En förutsättning för normal cyklicitet efter kalvning är – förutom äggstockarnas follikelvågor, ovulation och gulkroppsbildning – att livmoderslemhinnan återfår sin förmåga att producera prostaglandin och framkalla luteolys dag 16-17 i cykeln så att en ny brunst och ovulation blir möjlig.

Livmoderinflammation

Väldigt många nya och äldre studier har publicerats om både metriter och endometriter. Utformningen och diagnostiska metoder varierar dock kraftigt mellan olika studier vilket gör att jämförelse av resultaten blir svårt (Sannmann et al., 2012). Definitionerna av metrit och endometrit är ofta otydliga, vilket också påverkar möjligheten att tolka resultaten. Generellt kan man dock säga att endometrit är en ytligare inflammation av livmoderns epitelceller medan metrit är en djupare inflammation som involverar fler lager av livmodern (Sheldon et al., 2006).

I Sverige diagnostiseras kor som inom två veckor efter kalvning har systemisk sjukdom såsom feber, nedsatt allmäntillstånd och aptit tillsammans med fula vaginala flytningar med akut puerperal metrit (Tabell 1). Kor som under samma tidsperiod efter kalvning har fula,

illaluktande flytningar men ingen systemisk påverkan diagnostiseras med metrit. Trettio dagar efter kalvning, när involutionen normalt är avslutad, kan en bedömning göras om inflammation i livmodern kvarstår vilket då klassas som kronisk endometrit.

Tabell 1. Diagnostiska kriterier för livmodersjukdomar efter Sheldon et. al., 2006 modifierad till svenska förhållanden i enlighet med kurs i reproduktion, veterinärprogrammet, SLU, 2011

	Systemisk sjukdom	Illaluktande flytningar	Purulenta flytningar	Feber $\geq 39,5^{\circ}$	Förstorad livmoder	< 14 dagar postpartum	> 30 dagar postpartum
Akut puerperal metrit	X	X	X	X	X	X	
Metrit		X	X		X	X	
Kronisk endometrit			(X)				X
Subklinisk endometrit							X
Pyometra			(X)				X

Diagnostik

Idag finns ingen "gold standard" för att diagnostisera metrit utan en rad olika metoder används för att ställa diagnos (Sheldon et al., 2006; Sannmann et al., 2013). Allt ifrån enkel okulär undersökning till avancerad teknisk utrustning används och har visat sig ha olika för- och nackdelar.

Flytningar

Det enklaste sättet att ställa diagnos är att studera flytningarna från vulva och på svansen. Denna metod anses dock inte särskilt tillförlitlig (Lewis, 1997). Om man däremot tittar på flytningarna i vagina, manuellt eller med spekulum, ökar tillförlitligheten (Sheldon et al., 2006). Enligt (Williams et al., 2005) kan flytningarna spegla bakterieväxten i livmodern om de utvärderas med avseende på lukt och konsistens, men man kan inte vara säker på att kor utan vaginala flytningar är friska (Sheldon et al., 2006). I många länder utvärderas vaginala flytningar hos nykalvade kor rutinmässigt i olika djurhälsoprogram. Ett exempel är Danmarks Ny Sundhedsrådgivning som infördes 2006 (Elkjær, 2012).

I en alldeles ny studie jämförs tillförlitligheten mellan veterinärens luktbedömning av flytningar och DiagNose, en elektronisk "näsa", vilken visade sig ha högre sensitivitet och specificitet än veterinärens bedömning (Sannmann et al., 2013).

Palpation

En transrektal palpation av livmodern kan säga en del om livmoderns involution, storlek och innehåll. Metoden används ibland ensam för diagnostisera metrit (Correa et al., 1993), men är inte särskilt tillförlitlig eftersom livmoderstorleken kan variera mellan raser, åldrar och stadie av involution (LeBlanc et al., 2002; Sheldon et al., 2006; Noakes et al., 2009). Om bedömning av vaginala flytningar görs samtidigt som palpation av livmodern ökar sensitiviteten (Lewis, 1997).

Ultraljud

Att ultraljudsundersöka livmodern kräver utrustning och en viss kompetens, men kan ge mer information än rektal palpation. Med ultraljud kan man objektivt studera livmoderväggens tjocklek och eventuellt innehåll i livmodern vilket kan ge indikation om livmodersjukdom. Dock är sambanden mellan ultraljudsfynd och kliniska samt subkliniska fynd svaga (Barlund et al., 2008; Sheldon et al., 2006).

Cytologi

Ytterligare en metod är cytologi och kvantifiering av inflammatoriska celler (Dubuc et al., 2010a; Gilbert et al., 2005; Sheldon et al., 2006). Andelen neutrofiler räknas och används för att bedöma graden av inflammation i livmodern. Gränsvärden för olika grad av inflammation är studerat under olika tidsperioder postpartum (Kasimanickam et al., 2004; Barlund et al., 2008; Dubuc et al., 2010a).

Prov samlas in, antingen med en svabb, borste eller med lavage av livmodern. Provtagning med lavage kan ta lång tid, vara svårt att genomföra och dessutom ge ett mer varierat resultat än med borste (Kasimanickam et al., 2005).

Biopsi

Histologisk undersökning av biopsier från livmodern är kanske det närmaste "gold standard" man kan komma för att skilja på metrit och endometrit (Sheldon et al., 2006). Bakterieodling från biopsier ger en bättre bild av den anaeroba bakteriefloran i livmodern än odling från svabb (Bekana et al., 1994; Messier et al., 1984) och enligt Dubuc et al., 2010a och Barlund et al., 2008, krävs cytologi eller biopsi för att ställa en subklinisk diagnos.

Både cytologi och biopsi tar dock relativt lång tid och har hög kostnad (Lewis, 1997; Sheldon et al., 2006) vilket gör att de inte lämpar sig för att användas i fält.

Vilka kor drabbas? Den komplicerade postpartum-perioden

Att livmoderinflammation är en komplex sjukdom förstår man när endast vissa kor insjuknar trots att de lever under liknande förhållande som friska djur. Många olika faktorer spelar in, men mer fokus har riktats till kons egen förmåga att hantera den bakteriella kontaminationen istället för specifika patogener. En rad riskfaktorer för livmoderinflammation har identifierats (Ghavi Hossein-Zadeh et al., 2011; Elkjær, 2012; Wagener et al., 2013) men hur kon klarar av dessa verkar delvis bero på hur pass väl rustad hon är inför den puerperala perioden.

Negativ energibalans

Normalt sett minskar kon sitt foderintag i torrsubstans, ts, sista veckan före kalvning (Grummer et al., 1995; Huzzey et al., 2006) och en förändring i metabolismen som leder till en ökad mobilisering av kroppsreserver sker, vilken delvis verkar vara genetiskt styrd (Friggens et al., 2007). Dessa förändringar leder till att kon hamnar i lindrig negativ energibalans (NEB) som kan vara under 10-12 veckor post partum (Butler et al., 2003).

Dock kan graden av NEB förvärras vilket kan orsaka många hälsoproblem (Duffield et al., 2009). Negativ energibalans hos den transitionala kon har även både direkta och indirekta effekter på den framtida reproduktionsförmågan (LeBlanc et al., 2012).

För att kunna mäta NEB används bland annat NEFA, icke-esterifierade fettsyror, då de ökar i blodkoncentration när blodglukosnivåerna är låga (McNamara et al., 1991). Ett annat mått på NEB är betahydroxybuturat (BHB), en av de ketonkroppar som bildas i levern vid ofullständig oxidation av NEFA.

Höga blodnivåer av NEFA och BHB påverkar reproduktionen direkt genom att minska äggstockarnas känslighet för gonadotropiner och genom att sänka nivån och frekvensen av LH (Butler & Smith, 1989). Förändringarna i LH-utsöndring leder till längre intervall mellan kalvning och första ovulation (Butler & Smith, 1989; Leroy et al., 2008). Förutom att förhöjda nivåer av NEFA och BHB påverkar könshormonerna verkar de ha en direkt negativ effekt på oocytkvalité (Leroy et al., 2004) och oocyten's metaboliska funktion (Hoeck et al., 2013).

Immunstatus

Förhöjda koncentrationer av NEFA och BHB kan även vara direkt skadligt för immunförsvaret (Hammon et al., 2006; Contreras et al., 2010). Höga nivåer av BHB har visat sig hämma leukocyternas migration ut till vävnader (Suriyasataporn et al., 1999) och även lindrigt höjda nivåer BHB har visat sig påverka neutrofilernas cytotoxiska förmåga.

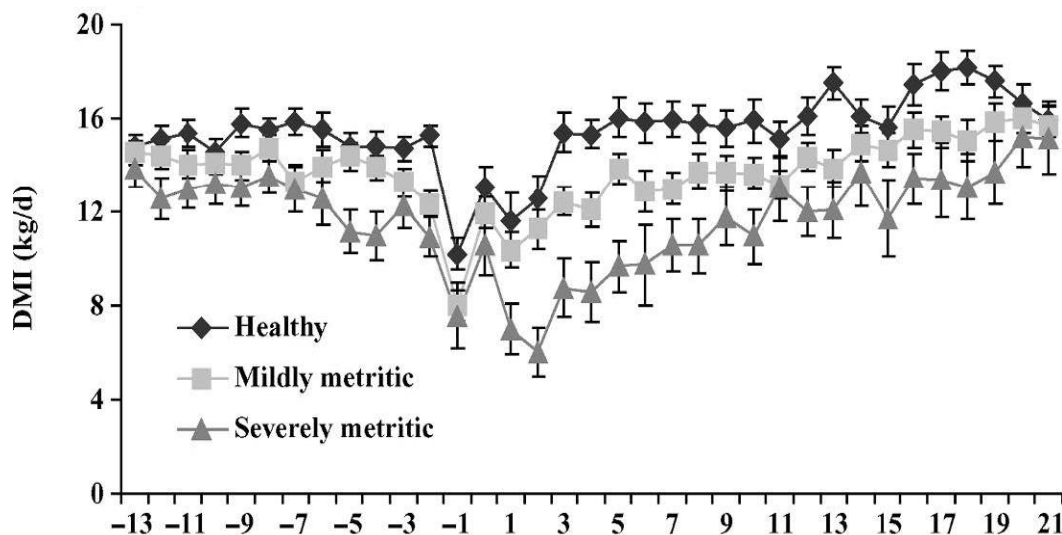
Graden av minskat foderintag, negativ energibalans och vikt förlust påverkar tiden och allvarlighetsgraden av minskat immunförsvaret (LeBlanc et al., 2012).

Det försämrade immunförsvaret kan troligen till viss del förklara varför vissa djur blir sjuka och andra inte (Wathes et al., 2009).

Man har i flera studier sett att förhöjda NEFA-värden veckan före eller de första veckorna efter kalvning ger en kraftigt ökad risk för att få puerperal metrit (Chapinal et al., 2011; Ospina et al., 2010; Dubuc et al., 2010b) och att grav negativ energibalans generellt leder till allvarligare och mer utdragna inflammationer i livmodern (LeBlanc et al., 2012).

Skötsel

Huzzey et al. (2006) såg att kor som insjuknade i puerperal metrit hade ett lägre foderintag i ts två veckor före kalvning än kor som förblev friska (Figur 2). Detta styrker hur viktigt det är med en adekvat utfodring under sintiden. Det är också viktigt att korna får möjlighet att äta när de vill då högre konkurrens vid foderbordet leder till kortare ättider och fler konflikter mellan korna vid foderbordet (Olofsson et al., 1999; DeVries et al., 2004). Stressen av konflikterna kan påverka den transitionala kons immunförsvaret negativt (Mallard et al., 1998) och ytterligare begränsa hennes möjlighet att äta tillräckligt mycket (Huzzey et al., 2006).



Figur 2. Aritmetiskt medelvärde \pm SD av dagligt foderintag (kgts) hos Holsteinkor som var friska ($n=23$), hade lindring metrit ($n=27$) eller kraftig metrit ($n=12$) från 13 dagar före till och med 21 dagar efter kalvning (Huzzey et al. 2007).

Hull

Det gäller dock att balansera kons diet, så att hon heller inte blir överutfodrad eller fet. Kor som överutfodras före kalvning får sämre aptit, djupare NEB och senare första ovulation jämfört med kor med väl avvägd diet (Rukkamsuk et al., 1999). Optimalt hullpoäng vid kalvning är 3-3,25 (Roche et al., 2009). Hullpoäng används för att klassificera kons hull på en skala mellan 1 och 5. För låga hullpoäng ($\leq 2,75$) vid kalvning leder till minskad produktion och försämrad fertilitet, medan för höga hullpoäng ($\geq 3,5$) är associerat med minskad mjölkproduktion och minskat foderintag i början av laktationen (Roche et al., 2009). Förändring av hullpoäng efter kalvning har också visat sig påverka reproduktionen. Av kor som förlorade 0,5-1 hullpoäng mellan kalvning och första insemination blev 53% dräktiga vid första inseminationen medan endast 17% av de kor som förlorade mer än 1 hullpoäng under samma period blev dräktiga (Butler & Smith, 1989).

Specifika riskfaktorer

Förutom det komplicerade samspel mellan energibalans och immunförsvar som beskrivits har även en del specifika riskfaktorer för akut metrit identifierats (Ghavi Hossein-Zadeh et al., 2011; Bekana et al., 1994). Den största risken för akut metrit har visat sig vara kvarbliven efterbörd OR = 27.74 (Ghavi Hossein-Zadeh et al., 2011). Andra riskfaktorer är tvillingfödsel, dystoki och dödfödsel vilka även är associerade med risk för kvarbliven efterbörd. Störst risk för kvarbliven efterbörd är dock kastning (Ghavi Hossein-Zadeh et al., 2011). Man har även sett ett samband mellan kalvningshjälp och högre incidens av akut metrit (Wagener et al., 2013). Av kor som fått kalvningshjälp insjuknade 24,3% fler än de som inte fått kalvningshjälp.

Bakterier

Många studier har gjorts för att undersöka bakteriefloran i livmodern efter kalvning och resultaten är likartade (Bekana, 1994; Kask, 1999; Williams et al., 2005). I de allra flesta prover som tas från livmodern påvisas en blandning av olika bakterier (Bekana, 1994) och bakteriefloran skiljer sig inte särskilt mellan friska och sjuka kor (Elkjær, 2012). Kor med livmoderinflammation har dock en större mängd av bakterier än friska kor (Huszenicza et al., 1999). Williams et al., 2005 har delat in bakterier funna i livmodern enligt tabell 2.

Tabell 2. Indelning av bakterier isolerade 3-4 veckor efter kalvning, baserad på deras potentiella patogena förmåga i livmodern. "Kända patogener" isolerade från livmodern och som associeras med skador på livmoderslemhinnan; "potentiella patogener" ofta isolerade från livmodern men som sällan associeras med skador på livmoderslemhinnan; "Opportunistiska kontaminanter" tillfälligt isolerade från livmodern och som inte associeras med sjukdom i livmodern (Williams et al., 2005)

Kända patogener	Potentiella patogener	Opportunistiska kontaminanter
<i>Trueperella pyogenes</i>	<i>Bacillus licheniformis</i>	<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Micrococcus</i> species
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	<i>Mannheimia haemolytica</i>	<i>Providencia stuartii</i>
<i>Prevotella melaninogenus</i>	<i>Pasturella multocida</i>	<i>Proteus</i> species
	<i>Peptostreptococcus</i> species	<i>Staphylococcus</i> species, (koagulasnegativa)
	<i>Staphylococcus aureus</i>	
	<i>Streptococcus</i> species (icke-hemolyserande)	

Den vanligast förekommande bakterien i livmodern dagarna efter kalvning är *E. coli* (Huzzain et al., 1990), vilken verkar öka livmoderns känslighet för *T. pyogenes* (Williams et al., 2007). Trots att i princip alla kor har *E. coli* i livmodern efter kalvning blir inte alla sjuka, vilket delvis kan förklaras av faktorer i miljön och hos kon själv vilket tidigare nämnts (Silva et al., 2009). Nya studier har visat att vissa feno- och genotyper av *E. coli* kan vara särskilt livmoderpatogena vilket också kan förklara en del av variationen mellan friska och sjuka kor (Silva et al., 2009; Sheldon et al., 2010).

Med den standardlaboratorieteknik som används idag kan endast 1% av livmoderns totala bakterieflora (mikrobiom) av kommensaler, opportunister och patogener odlas fram (Amann et al., 1995). En teknik som är oberoende av bakteriens förmåga att växa vid odling är DNA-profilering (Williams, 2013). Med hjälp av PCR och gelelektrofores framställs ett "DNA-fingeravtryck" av alla bakterier i livmodern (Santos et al., 2011). Vid användande av denna metod kunde man se att skillnaderna i bakteriefloran mellan friska kor och kor med puerperal metrit var betydligt större än vad man kunnat se med vanlig odling (Santos et al., 2011). Korna med puerperal metrit hade dominerade förekomst av *Fusobacterium* spp., medan friska kor dominerades av *Proteus* spp. och *Pasturella* spp.

Antibiotikaresistens

Frekvensen av antibiotikaresistens hos bakterier från svenska vuxna nötkreatur är låg. (SVA, 2013, Bengtsson et al., 2009). Detta anses beror på lång tradition av ansvarsfull antibiotikaanvändning, där penicillin med smalt spektrum utgör en stor andel (SVA, 2013 och ESVAC, 2013) och att vi i Sverige länge arbetat för god djurhälsa.

En metod för resistensundersökning av bakterier är bestämning av den minsta hämmande koncentrationen (Minimum Inhibitory Concentration, MIC) av olika antibiotika. Vid övervakning av antibiotikaresistens används ofta så kallade epidemiologiska brytpunkter för att skilja mellan bakterieisolat som har förvärvat resistens och isolat som inte har det. Sådana brytpunkter publiceras till exempel av EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Bakterieisolat med MIC under den epidemiologiska brytpunkten för ett visst antibiotikum klassas som " normalt " känsliga mot den substansen, medan bakterieisolat med MIC över brytpunkten klassas som resistenta. Att ett bakterieisolat har MIC under den epidemiologiska brytpunkten behöver dock inte alltid innebära att bakterien är behandlingsbar. För att bedöma om bakterien är behandlingsbar används istället brytpunkter för klinisk känslighet där bakterieisolat med MIC under den kliniska brytpunkten anses vara behandlingsbara medan bakterieisolat med MIC över brytpunkten inte anses vara det.

BHV-4

Bovint herpesvirus typ 4 (BHV-4) är ett γ -herpesvirus som finns spritt över hela världen (Thiry et al., 1990), men har ej tidigare påvisas i Sverige (personligt meddelande, S. Alenius, 2013). Viruset smittar via direktkontakt och kan orsaka milda luftvägssymptom, men förknippas framförallt med akut livmoderinflammation (Thiry et al., 1990). Hur BHV-4 påverkar livmodern är dock inte klarlagt (Donofrio et al., 2008) och virusets patogena effekt är osäker (Chastant-Maillard et al., 2013). In vitro studier visar att bakterier i livmodern kan reaktivera latent virus som i sin tur förvärrar inflammationen vilket skulle kunna tala för att en samverkan mellan bakterier och BHV-4 kan orsaka svåra akuta metriter (Donofrio et al., 2008).

Behandling

Antibiotika

Sverige

Enligt Sveriges Veterinärförbunds antibiotikapolicy är behandlingsrekommendationen vid akut metrit allmän antibiotika, vätsketerapi och NSAID (Husdjurssektionen SVS, 2013). Förstahandsvalet av antibiotika är penicillin oavsett bakterieflora. I besättningar där behandling med penicillin på grund av rådande bakterieflora tidigare visat sig ge sviktande resultat kan antibiotika med bredare spektrum behöva användas och då rekommenderas tetracyklin. Policyn baseras idag på aktuell litteratur, praktisk erfarenhet och branschens generella inställning till antibiotikaanvändning och risk för resistensutveckling.

Vid behandling av reproduktionsstörningar i Sverige används i 59% av fallen penicillin och 34% av fallen tetracyklin (personligt meddelande, M. Mörk, 2013). Av alla reproduktionsstörningar där antibiotika används står akut metrit för 64%.

Internationellt

I länder där få restriktioner för antibiotikaanvändning finns används ofta (15-69%) ceftiofur, en tredje generationens cefalosporin, för behandling av metrit bland annat eftersom detta antibiotikum saknar mjölkarens (Burfiend et al., 2013). Oxytetracyklin används ofta i samband med intrauterin behandling även om effekten är omdiskuterad (Youngquist & Tralfall, 2007). Vissa anser till och med att de flesta antibiotika stör livmoderns egen immunfunktion och kan vara direkt skadliga att använda lokalt (Youngquist & Tralfall, 2007).

NSAID

Effekterna av NSAID- behandling vid puerperal metrit är inte helt klarlagda. Kor som fått upprepade behandlingar med NSAID fick febern sänkt snabbare, tillfrisknade snabbare, fick kortare involution och återgick till normal cyklicitet tidigare än obehandlade djur (Amiridis et al., 2001). Vid endast en injektion med NSAID kunde ingen skillnad i kroppstemperatur ses (Drillich et al., 2007). En svensk studie visade dock hur en injektion av NSAID till kor med endotoxemi hade en positiv effekt på allmäntillstånd och aptit även om kroppstemperaturen fortfarande var förhöjd (Königsson et al., 2001). Oavsett direkt effekt på livmoderinflammationen anses NSAID-behandling öka djurvälståndet samt minska både smärta och inflammation efter en komplicerad kalvning (Laven et al., 2012).

Hormoner

Flertalet hormoners potentiella terapeutiska effekt vid akut metrit har studerats. Oxytocin har visat sig få myometriet att kontrahera om östrogennivåerna i livmodern är tillräckligt höga, det vill säga inom 48-72h efter kalvning medan oxytocinreceptorerna fortfarande uttrycks (Youngquist & Tralfall, 2007).

Behandling med prostaglandin F_{2α} har studerats och resultaten är varierande. Prostaglandin F_{2α} orsakar luteolys och får livmodern att kontrahera. Den generella uppfattningen är dock att prostaglandin varken påverkar tiden för involution eller återgång till normal cyklicitet (Youngquist & Tralfall, 2007) hos kor med akut metrit. Det skulle kunna förklaras av att den kraftigt uttänjda livmodern post partum inte förmår kontraheras tillräckligt för att tömning ska ske (personligt meddelande, H. Kindahl, 2013)

Påverkan på fertilitet

Kor som drabbas av akut metrit riskerar att få försämrade reproduktionsförmåga både som en direkt effekt av sjukdomen i livmodern och indirekt genom att predisponera för andra sjukdomar och genom negativ påverkan på aptit och välmående.

Kor med puerperal metrit har senare första brunst, längre intervall mellan kalvning och första insemination (KFI), lägre dräktighetsprocent dag 100 i laktationen och ett längre intervall mellan kalvning och dräktighet än friska kor (Giuliodori et al., 2013; Elkjær et al., 2013).

Flera studier visar på ett komplicerat samspel mellan livmoder och äggstockar, vilket ofta resulterar i onormal cyklicitet hos kor med livmoderinflammation (Mateus et al., 2002).

Man har bland annat sett att det vid livmoderinflammation sker långvariga och oregelbundna prostaglandinfrisättningar som verkar ha negativ effekt på äggstockarna och hämma ovulationen (Lindell et al., 1982)

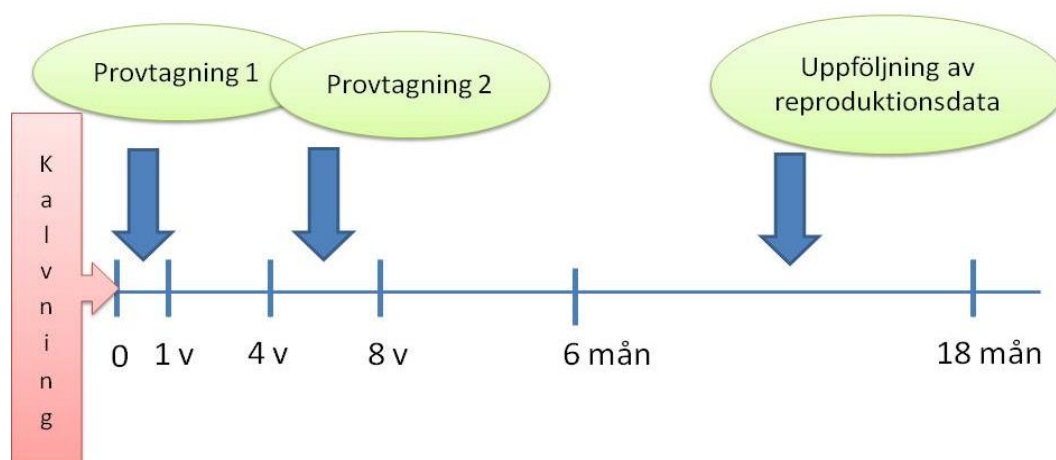
Mängden av bakterier i livmodern påverkar också äggstocksaktiviteten (Williams et al., 2007). Kor med kraftig växt av *E. coli* och *T. pyogenes* veckan efter kalvning hade störd follikelväxt och funktion samt en gulkropp som var liten och producerade mindre progesteron än kor med lindrig bakterieväxt. Man har även sett att bakteriella endotoxiner (lipopolysackarider, LPS) minskar mängden primärfolliklar i äggstockarna och leder till lägre frekvens av meios (Bromfield & Sheldon, 2011; 2013)

FORSKNINGSPROJEKT

Syftet var att undersöka bakterieflora, antibiotikaresistensmönster, antibiotikaval och tillfrisknande hos kor som av praktiserande veterinärer i fält diagnosticerats och behandlats för akut metrit samt att undersöka förekomsten av BHV-4 i livmodern hos svenska mjölkkor.

MATERIAL OCH METODER

Studien genomfördes i tre delar (Figur 3). Den första och andra delen bestod av provtagning av kor med akut metrit i fält och den tredje delen bestod av uppföljning av dessa kor samt sammanställande av data hämtade ur Växa Sveriges djurdatabas, Kokontrollen. Provtagningen genomfördes under januari 2012-januari 2013 av 19 stycken praktiserande veterinärer anslutna till projektet. Veterinärerna var både privata och statligt anställda och utvalda efter deras villighet att delta samt hög förekomst av akut metrit i deras verksamhetsområde. Flest veterinärer var verksamma i Västergötland på grund av landskapets täta kopopulation.



Figur 3. Schematisk bild över projektutformningen. Prov 1 togs i samband med diagnostisering inom 7 dagar postpartum, prov 2 togs mellan 4 och 8 veckor efter prov 1. Uppföljning av reproduktionsdata skedde mellan 6 och 18 månader efter kalvning.

Del 1

När veterinären i sitt normala arbete upptäckte kliniska fall av akut metrit provtogs dessa om studiens inklusionskriterier uppfylldes. För att inkluderas i studien skulle kon inom sju dagar efter kalvning uppvisa: illaluktande vaginala flytningar, nedsatt allmäntillstånd och kroppstemperatur $\geq 39,5$. Kor som av någon anledning blivit behandlade med antibiotika under tiden sedan kalvning fram till och med insjuknandet i metrit exkluderades.

Från kor inkluderade i studien togs prover från livmoder och blod. Med hjälp av två långa provtagningspinnar (Equi-Vet Uterine Culture Swab, Kruuse, Marslev, Danmark) togs svabbprov från livmoderslemhinnan enligt tillverkarens provtagningsinstruktion. Båda pinnarna klipptes sedan av med sax och den ena placerades i Amie's medium (Sarstedt, Copan Italia S.p.A, Brescia, Italien) för bevarande av bakterier och den andra placerades i ett medium för virus (Eswab, Copan Italia S.p.A, Brescia, Italien).

Dessutom togs blodprov för serologisk undersökning med vacutainerkanyl (BD Vacutainer® Precision Glide™ Multiple Sample Needle, Becton Dickinson and Company, Plymouth, Storbritannien) och serumrör (BD Vacutainer® CAT, Becton Dickinson and Company, Plymouth, Storbritannien).

Både blodprovet och svabbproverna skickades sedan per post till SVA där bakteriologisk undersökning och resistensbestämning utfördes omgående från svabben i bakteriemedium. Blodprov och svabben i virusmedium sparades för att analyseras i ett senare skede. Resultaten från resistensundersökningarna av *E. coli* tolkades med epidemiologiska brytpunkter för resistens enligt EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Instruktion för hur provtagningen skulle gå till fanns skriftligt i provtagningsmaterielen som veterinärerna fått utskickat (Bilaga 1). Där fanns även formulär för djurägarsamtycke (Bilaga 2), remiss samt ett mindre frågeformulär (Bilaga 3).

Frågeformuläret innehöll frågor om kalvningsplats, kalvningsdatum, när efterbörden släppt, om kalvningen varit komplicerad och om kon haft någon annan sjukdom sedan kalvning. Veterinären behandlade därefter kon efter eget val.

Del 2

Fyra till åtta veckor efter första provtagning togs ytterligare ett blodprov för serologisk undersökning. Blodproverna från första och andra provtagningen analyserades med indirekt enzymkopplad immunadsorberande analys, ELISA (ID SCREEN® BHV-4 INDIRECT, ID.Vet, Montpellier, Frankrike). I samband med det andra provtagningstillfället skulle även ett mindre frågeformulär fyllas i (Bilaga 4). Frågorna gällde om kon blivit frisk, fortfarande var sjuk i metrit eller sjuk i annan sjukdom.

Del 3

Uppföljning av de provtagna korna genomfördes via Växa Sveriges djurdatas (Kokontrollen) 6-18 månader efter första provtagningstillfället. Från databasen hämtades information om kalvningen, laktationsnummer, ras, insemineringar, behandlingar, dräktighet samt utslagsorsak. Denna information tillsammans med frågeformulären och resultat från bakterie- samt virusundersökning har sedan undersökts för statistiska samband.

För undersökning av tillfrisknad användes 4 olika tillfrisknadsmått:

- Överlevnad 1 månad efter kalvning
- Överlevnad 4 månader efter kalvning
- Påbörjad inseminationsperiod
- Dräktig

Dessutom jämfördes intervallet mellan kalvning och första insemination (KFI) mellan korna i studien och medel för Sverige.

Fördelningen av tillfrisknadsmått (överlevnad 1 respektive 4 månader efter konstaterad metrit, påbörjad inseminationsperiod, dräktig igen) samt KFI över de förklarande måtten bakterieförekomst, antimikrobiell behandling och kofaktorer (laktationsnummer, ras, normal kalvning, tvillingfödsel, kvarbliven efterbörd, prematur/kastad, kalvningsplats samt hög feber) presenterades med hjälp av deskriptiv statistik. Samband mellan tillfrisknadsmått och de förklarande måtten undersöktes med hjälp av Pearson's Chi2-test, Fisher's Exact test samt univariabel logistisk regressionsanalys. De deskriptiva sammanställningarna gjordes i Excel medan alla statistiska analyser genomfördes med hjälp av statistikprogrammet Stata (Release 11.2; College Station, TX, USA: StataCorp LP).

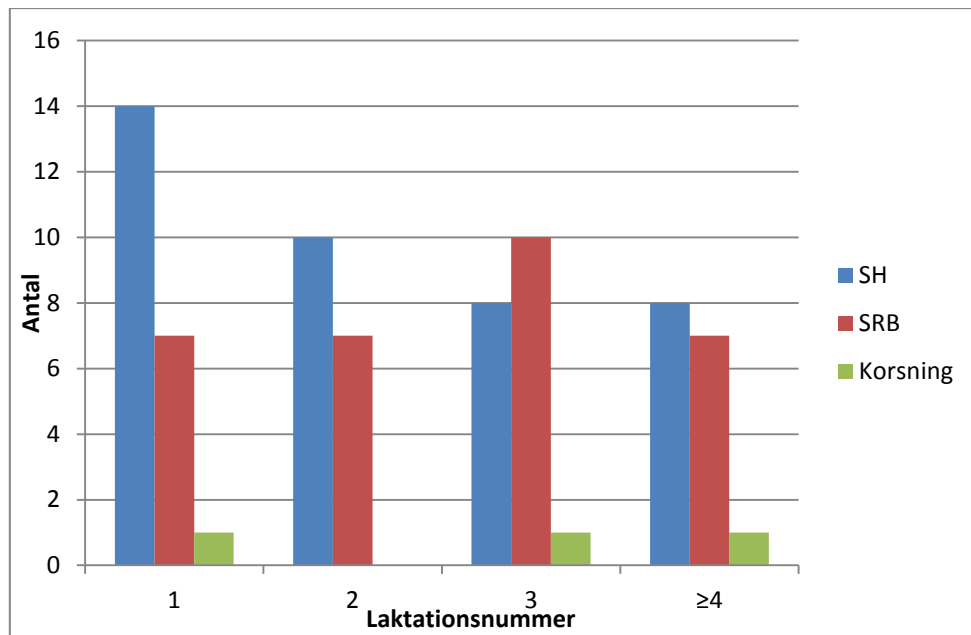
RESULTAT

Djurmateriel

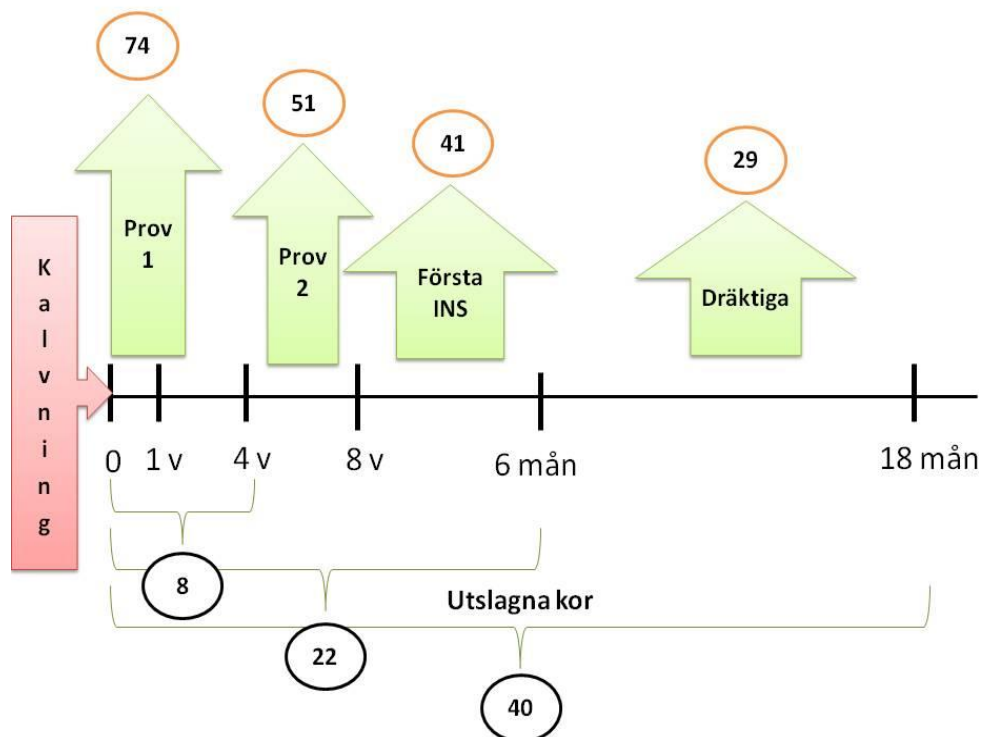
Totalt ingick 74 stycken kor i 53 olika besättningar i studien. Av dessa kor fanns 54% i Västergötland och resterande i Dalarna (18%), Halland (8%), Skåne (8%), Uppland (7%), Öland (4%) och Närke (1%). Korna provtogs i genomsnitt fyra dagar efter kalvning och hade då en medelrektaltemperatur på 40°.

Av korna i studien kalvade 36% i gruppkalvningsbox, 28% i individuell kalvningsbox, 24% på båsall och 9 % på något annat ställe, till exempel på bete eller i lösdriften. Ingen signifikant skillnad kunde ses i fördelningen av kor uppdelat på laktationsnummer och ras (Figur 4).

Uppgifterna om normal kalvning skilde sig mellan enkäten och uppgifterna i djur databasen, där 68 respektive 85% av korna angavs haft en normal förlossning. Av korna i studien fick 16% tvillingar, 9% hade en prematur eller kastad kalv och 8% fick dödfödda kalvar. Bland de 42 kor där kroppstemperatur redovisats hade 22 stycken (52%) av korna temperatur $\geq 40^\circ$. Hos 77% av korna hade efterbörden ej släppt inom 24h vilken då definierades som kvarbliven efterbörd. Vid andra provtagningstillfället var 43 av 51 kor (84%) friska från metrit enligt undersökande veterinär medan 2 av 51 fortfarande hade symtom på livmoderinflammation och från 6 kor saknas uppgifter. Antalet utslagna kor, prover tagna vid respektive provtagningstillfälle och antalet kor som påbörjat inseminationsperiod och sedan blivit dräktiga presenteras i figur 5.



Figur 4. Fördelningen av antalet kor i studien efter laktationsnummer grupperade efter ras, Svensk Holstein (SH), Svensk rödbrokg boskap (SRB) eller korsningsdjur.

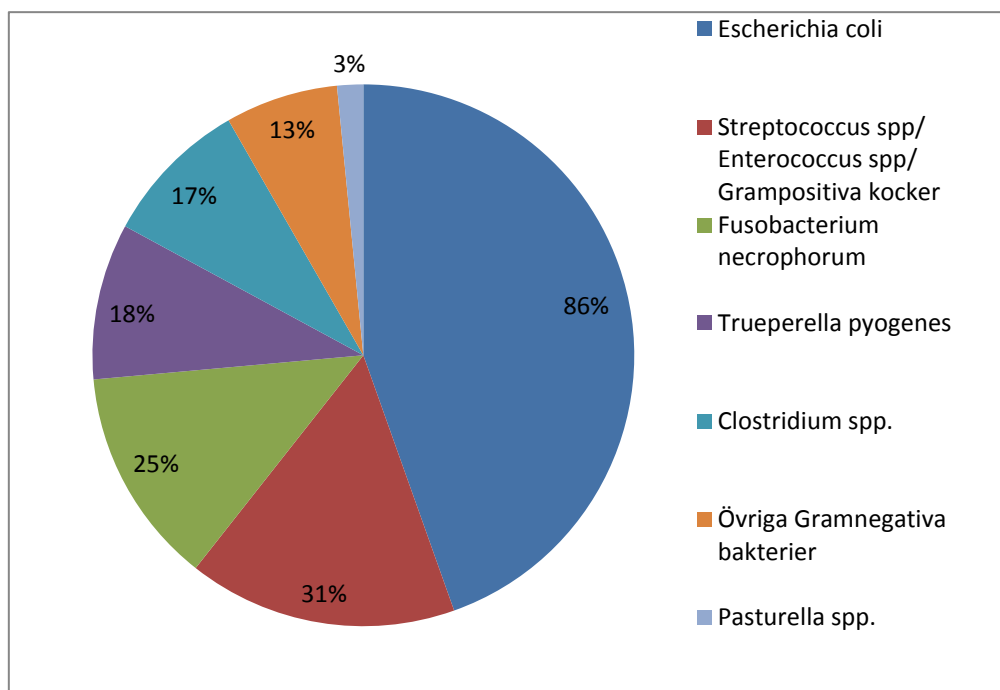


Figur 5. Övre delen av figuren visar antalet kor som provtogs vid provtagningstillfälle 1 och 2 samt antalet kor som påbörjat inseminationsperiod inom 6 månader efter kalvning och antalet dräktiga kor vid 6-18 månader efter kalvning. Den undre delen visar antalet utslagna kor/ tidsperiod efter kalvning.

Bakteriefynd

Av de 74 kor som provtogs gav 71 prover bakterieodlingsresultat, 2 försvann under hanteringen och 1 gav ospecifik bakterieväxt. I de flesta fall (97%) isolerades en blandning av olika bakterier i provet, vilket förklarar varför antalet bakterieisolat överstiger antalet analyserade prover. Fördelningen av isolerade bakterier kan ses i Figur 6.

Av de 61 *E. coli* isolaten hade 20% hemolyserande egenskaper. Gramnegativa bakterier fanns i 92% av proverna och 49% hade minst en Grampositiv bakterie. Anaeroba bakterier fanns i 28 prover (39%).



Figur 6. Fördelning av isolerade bakterier. Till övriga Gramnegativa hör *Enterobacter* spp., *Acinetobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri* och *Aeromonas hydrophila*.

Antibiotikaresistensundersökning

Escherichia coli

Totalt resistensbedömdes 60 isolat av *E. coli* vilka redovisas i Tabell 3. Eftersom *E. coli* är naturligt resistent mot penicillin har känslighet mot detta antibiotikum inte undersökts. Andelen resistens hos undersökta isolat var låg och stämmer bra överens med resistensläget hos isolat från kor med akut klinisk mastit i Sverige (Bengtsson et al. 2009).

Tabell 3. Fördelningen av MIC och andelen antibiotikaresistens (%) hos *E. coli* isolerad från kor med akut metrit. De svarta vertikala sträckan indikerar epidemiologiska brytpunkter för resistens. Isolat till höger om brytpunkten klassas som resistent. Isolat till vänster om brytpunkten har inte förvärvat resistens. De vita fälten visar vilka koncentrationer av antibiotika som använts.

Antibiotika	Resistens % n=60	Fördelning (%) av MIC (mg/L)																		
		≤0.008	0.01 6	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	>10 24
Ampicillin	5								6,7	45,0	43,3		1,7				3,3			
Cefotaxim	0			70,0	30,0															
Kloramfenikol	0									6,7	51,7	41,7								
Ciprofloxacin	2		1,7	35,0	61,7	1,7														
Florfenikol	0										35,0	63,3	1,7							
Gentamicin	0						1,7	63,3	30,0	5,0										
Kanamycin	0											100, 0								
Nalidixansyra	0								1,7	31,7	66,7									
Streptomycin	5									1,7	33,3	51,7	8,3			5,0				
Sulfonamid	5											3,3	48,3	35,0	8,3			1,7		3,3
Tetracyklin	2								53,3	43,3	1,7			1,7						
Trimetoprim	3						48,3	41,7	6,7		1,7			1,7						

Trueperella pyogenes

Tio isolat av *T. pyogenes* resistensundersöktes. Det saknas publicerade brytpunkter för resistens för *T. pyogenes*, men undersökta isolat hade låga MIC utan avvikande höga värden vilket tyder på att isolaten inte förvärvat resistens. Penicillin har MIC 0,03-0,12 mg/L vilket indikerar klinisk känslighet.

Fusobacterium necrophorum

Femton isolat av *F. necrophorum* resistensundersöktes. Även för denna bakterie saknas publicerade brytpunkter för resistens, men MIC är låga och isolaten verkar inte ha förvärvat resistens. Penicillin har MIC 0,03-0,06 mg/L vilket indikerar klinisk känslighet.

Resistensundersökning av övriga isolerade anaeroba bakteriearter (*Clostridium* spp) utfördes inte på grund av metodologiska skäl.

Övriga bakterier

Arton isolat av Grampositiva kocker (streptokocker och enterokocker av olika arter) resistensundersöktes. Streptokockerna uppvisade låga MIC (0,03-0,06 mg/L) för penicillin. Enterokockerna undersöktes inte avseende känslighet för penicillin eftersom de naturligt har låg känslighet för detta antibiotikum och betraktas oftast som resistent mot penicillin vid normal dosering.

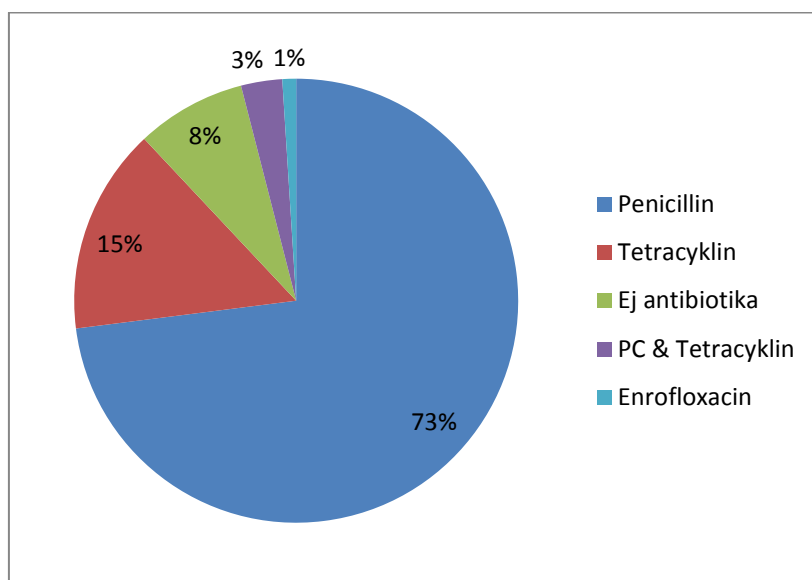
Tre isolat av *Pasteurella* spp (två *Pasteurella multocida* och ett av osäker *Pasteurella*-art) resistensundersöktes. Isolaten visade på känslighet mot penicillin med låga MIC värden (0,12–0,25 mg/L).

Tio isolat av övriga Gramnegativa bakterier (*Enterobacter* spp., *Acinetobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Aeromonas hydrophila* och ej artbestämd koliform bakterie) resistensundersöktes. Dessa bakterier undersöktes inte avseende känslighet för penicillin eftersom de är naturligt resistenta mot detta antibiotikum.

Behandling

De flesta korna (76%) behandlades med penicillin intramuskulärt och betydligt färre kor (17%) behandlades med tetracyklin, antingen intramuskulärt (85%) eller med intrauterint inlägg (38%) (Figur 7). Den vanligaste behandlingen var penicillin i kombination med NSAID som gavs till 68% av korna.

Två kor behandlades med både penicillin och tetracyklin och en ko behandlades med enrofloxacin. Sex kor behandlades inte med någon antibiotika alls. NSAID-injektion gavs till 85% av korna, antingen enbart eller i kombination med antibiotika eller annan behandling. Fyra kor behandlades med prostaglandin F2 α i kombination med antibiotika.



Figur 7. Andelen djur som blivit behandlade med enbart penicillin eller tetracyklin, penicillin och tetracyklin, enrofloxacin eller ingen antibiotika alls.

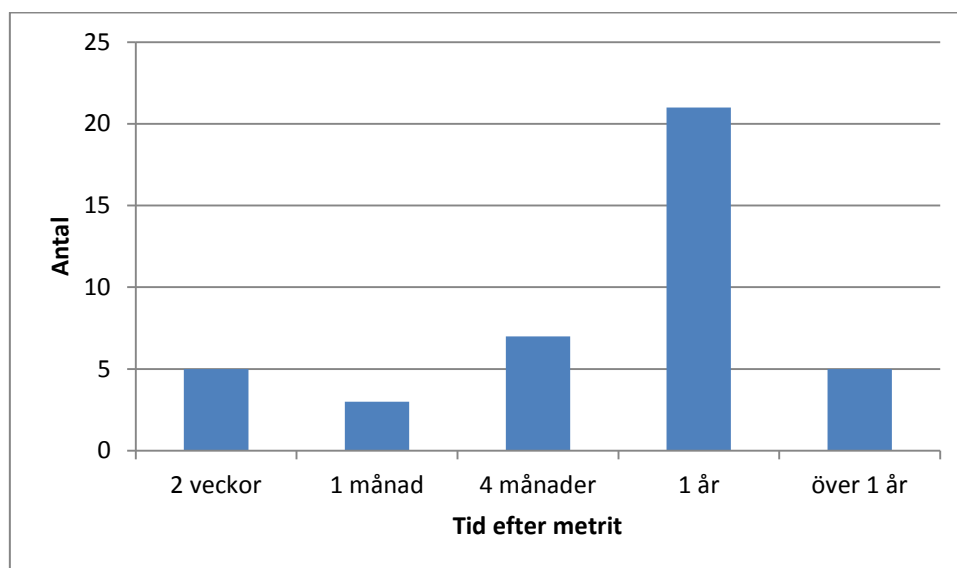
Utslagna kor

Totalt hade 40 av 74 kor (55%) slagits ut vid uppföljningen via djur databasen (Figur 5). Antalet dagar mellan sjukdom och utslag varierade mellan 1 och 597 med ett medeltal på 189 dagar vilket motsvarar cirka 6 månader (Figur 8).

Av de utslagna korna var det 34% som självdog eller avlivades på gården, varav hälften inom en månad efter kalvning.

Av de kor som blev utslagna inom ett år efter metritbehandlingen var 58% SH och 39% SRB. Av de utslagna djuren var 22% kvigor och 78% var kor.

Bland de utslagna djuren hade 73% kvarbliven efterbörd och 31% hade kroppstemperatur över 40°.



Figur 8. Antalet kor som slagits ut per tidsperiod efter insjuknande i metrit.

Reproduktionsförmåga

Fyrtioen kor, 55% av det totala antalet i undersökningen, påbörjade en insemineringsperiod och av dessa blev 72% dräktiga igen. För att bli dräktiga inseminerades korna 1-7 gånger med i genomsnitt 2,1 insemineringar/ko.

Av de kor som inseminerades hade 37% ett KFI över medel för svenska kor 2012 (88 dagar). Intervallet mellan kalvning och första insemination varierade mellan 44 och 249 dagar och genomsnittskon blev inseminerad första gången 93 dagar efter kalvning.

Bakteriefynd

Det var en tendens ($p < 0,10$) till att en högre andel *E. coli*-positiva kor inte blev dräktiga igen jämfört med kor utan växt av *E. coli*. Av de kor som inte blev dräktiga igen var 93% *E. coli*-positiva. Kor med hemolyserande *E. coli* hade signifikant lägre sannolikhet att bli inseminerade igen ($p < 0,05$).

En tendens kunde även ses till att de kor som hade växt av *F. necrophorum* hade större möjlighet att bli dräktiga igen jämfört med kor med annan bakterieväxt.

Behandling

Inget signifikant samband kunde ses mellan vilken antibiotikabehandling kon fick och om hon tillfrisknade. Av de *E. coli*-positiva kor som blev dräktiga var 100% behandlade med penicillin. Av de kor som återgick till cyklicitet och blev inseminerade igen var 76% penicillinbehandlade och 17% behandlade med tetracyklin.

Något statistiskt samband mellan NSAID-behandling och tillfrisknande kunde inte ses.

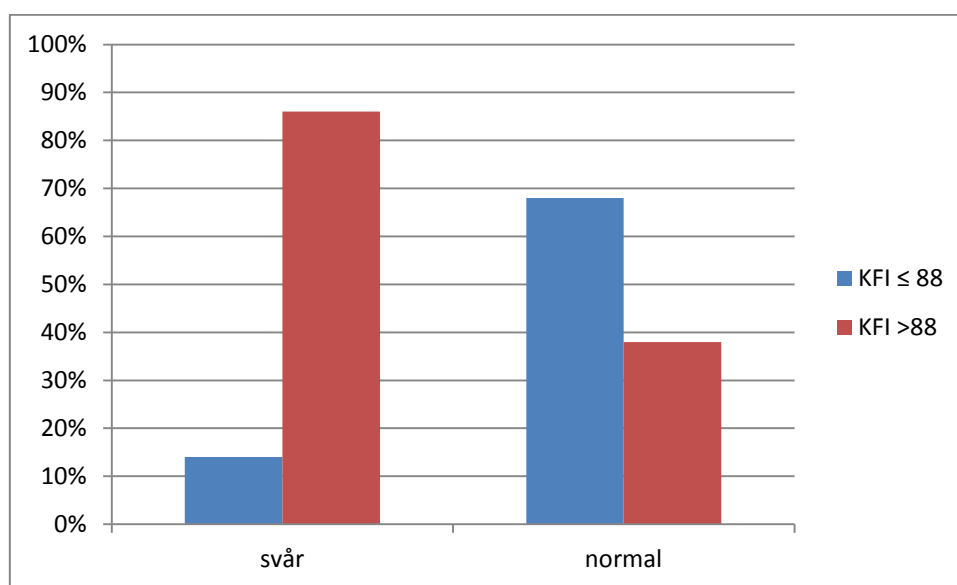
Kofaktorer

Inga statistiska samband sågs mellan tillfrisknande och laktationsnummer eller ras. Däremot visade det sig att kor som haft en svår kalvning hade signifikant högre risk för att få ett

förlängt KFI ($p < 0,05$) (Figur 9). Av de kor som hade svår kalvning fick 86% av korna förlängt KFI jämfört med 32% av de kor som hade en normal kalvning. Av de kor som blev dräktiga igen hade 76% en normal kalvning.

Kor som födde tvillingar hade signifikant högre risk att få förlängt KFI än de som fick en kalv ($p < 0,05$).

Av de kor som hade kroppstemperatur över 40° vid första provtagningen blev 67% inte dräktiga, jämfört med 33% av de kor som hade temperatur under 40° .



Figur 9. Andelen kor med svår eller normal kalvning som har ett högre eller lägre KFI än medelkon.

BHV- 4

Av de 74 provtagna korna var 6 serologiskt positiva för BHV-4 vid parprov. De 6 seropositiva proverna kommer ifrån 4 olika besättningar i Västergötland. *E. coli* isolerades hos fem av sex, och två av sex påbörjade inseminering varav en blev dräktig och två blev utslagna inom ett år.

DISKUSSION

I denna fältstudie provtogs 74 kor med akut metrit första veckan efter kalvning för bakteriologisk och virologisk undersökning i syfte att försöka svara på frågan om penicillin är ett bra förstahandspreparat vid antibiotikabehandling samt för att undersöka förekomst av BHV-4 i Sverige.

Val av behandling

I likhet med Smith et al. (1998) kunde inga signifikanta skillnader ses mellan tillfrisknad och vilket antibiotikum som kon behandlats med, trots att *E. coli*, som inte är pencillinkänslig, isolerades från majoriteten av korna. Detta tillsammans med det faktum att alla *E. coli*-positiva djur som blev dräktiga igen var behandlade med penicillin och att 92% av de *E. coli*-positiva som behandlats med penicillin bedömdes som friska av veterinär vid uppföljande

provtagning gör att användning av bredare antibiotika spektrum bedöms omotiverat. Orsaken till de statistiskt icke signifikanta resultaten kan vara otillräcklig spridning av antibiotikaval eftersom majoriteten behandlades med penicillin till följd av den behandlande veterinärens eget val. Det faktum att kor som behandlats med koksaltlösning inte skiljer sig från de kor som behandlats med ceftiofur (Chenault et al., 2004) och att helt obehandlade kor också tillfrisknar från akut metrit (Sannmann et al., 2013), tillsammans med nya studier om livmoderns microbiom (Williams et al., 2013) kan komma att ifrågasätta all användning av antibiotika till akuta metriter i framtiden. I väntan på mer kunskap anses penicillin vara det sammanvägt bästa valet av antibiotikum ur ko- och resistensperspektiv.

Reproduktionsförmåga

I likhet med flera tidigare studier (Giuliodori et al., 2013; Elkjær et al., 2013) visade det sig att reproduktionsförmågan hos kor med akut metrit försämras. Intervallet mellan kalvning och första insemination var i genomsnitt 5 dagar över svenskt medel (88 dagar) och korna i studien inseminerades i snitt 2,1 gånger jämfört med genomsnittskon i Sverige som inseminerades 1,9 gånger. I denna studie såg vi också att kor med svår kalvning och tvillingfödsel hade en signifikant ökad risk för att få förlängt KFI (>88 dagar).

I materialet kunde även en tendens ses till att kor som haft kroppstemperatur ≥ 40 grader vid ställande av diagnosen hade en ökad risk till att inte bli dräktiga. Detta skulle kunna betyda att kor med hög temperatur har en allvarligare form av livmoderinflammation. Om detta stämmer skulle mätning av temperatur eventuellt kunna ge en prognos för den framtida reproduktionsförmågan. Användandet av temperatur hos kor veckan efter kalvning bör dock göras med försiktighet då kroppstemperaturen hos friska kor normalt varierar mellan 37,9° och 39,5° och 14% av friska kvigor har temperaturer $\geq 39,6^\circ$ (Burfiend et al., 2013). Detta innebär också att kor med temperatur $\leq 39,5$ inte bör diagnostiseras med akut metrit.

Bakterier och antibiotikaresistens

De kor med växt av hemolyserande *E. coli* i livmodern hade signifikant högre risk för att inte bli inseminerade. Detta tyder på att hemolyserande egenskaper hos *E. coli* orsakar en svårare grad av livmoderinflammation. Orsakerna till att kon inte insemineras igen kan vara många. Viktigaste faktorn för att bli inseminerad är en fungerande cyklicitet vilken har visat sig påverkas negativt av inflammationsfaktorer (Herath et al., 2006). Om odling görs i samband med behandling av akuta metriter i fält kan växt av hemolyserande *E. coli* indikera dålig prognos för framtida reproduktionsförmåga.

Förvånande nog hade växt av *F. necrophorum* en tendens till att öka sannolikheten för att bli dräktig igen jämfört med växt av andra bakterier. Detta samband har inte påvisats i tidigare litteratur och kan inte förklaras.

Prevotella melaninogenica, som enligt Williams et al., (2005) är en känd livmoderpatogen, har inte isolerats från någon ko i studien, vilket kan bero på metodologiska skillnader mellan olika laboratorier eller möjligen skillnader i bakterieförekomst mellan länder.

Resistensmönstren hos de isolerade bakterierna i studien överensstämmer väl med resultat för dessa typer av bakterier från kor med akut klinisk mastit i Sverige. *Escherichia coli* och de flesta övriga Gramnegativa bakterier är naturligt resistent mot penicillin. Isolerade Grampositiva bakterier, utom enstaka isolat av enterokocker, har dock låga penicillin-MIC och kan därför förväntas vara känsliga för detta antibiotikum.

BHV-4

De serologiskt positiva proverna innebär en misstanke om att BHV-4 förekommer i Sverige. Hälften av de sero-positiva proverna kommer ifrån samma besättning, vilket minskar sannolikheten för falskt positiva prover. Misstänkt positiva prover behöver dock konfirmeras med ytterligare tester för att säkra slutsatser ska kunna dras. Majoriteten av korna med BHV-4-antikroppar hade även växt av *E. coli* och endast en ko blev dräktig igen. Eftersom antalet sero-positiva kor är så lågt kan dock inga slutsatser dras om varken riskfaktorer eller tillfrisknande. Om de serologiskt positiva proverna verifieras med PCR är detta första gången BHV-4 har påträffats hos svenska mjölkkor.

Vikten av förebyggande åtgärder

Jämfört med övriga världen är incidensen av akut metrit i Sverige låg: 2012 insjuknade 2522 kor i akut metrit vilket motsvarar 0,7% av Sveriges kopopulation. Internationella siffror för motsvarande diagnos varierar mellan 15%-69% (Sannmann et al., 2013).

Vad detta beror på är en mycket intressant fråga. Man skulle kunna tro att hög mjölkproduktion i sig skulle innebära ökad risk för korna att få metrit, men faktum är att svenska kor har en årsproduktion av mjölk som klassas som hög jämfört med andra länders och den låga incidensen kan alltså inte förklaras av produktionsnivån. Inte heller verkar rasen ha någon större betydelse då ingen skillnad i incidens kan ses mellan Holstein och SRB. Vad som dock skiljer Sverige från övriga Europa är till exempel hårdare krav på utrymmen, bullernivå och tillsyn (LRF, 2013), vilket bland annat påverkar smittryck, immunstatus och stress till det positiva. De positiva effekterna av vår svenska djurvälstånd speglas också i European Medicines Agencys rapport där Sverige har lägst antibiotikaanvändning i EU (ESVAC, 2013). En annan anledning till den låga incidensen i Sverige kan vara att vi enbart undersöker och behandlar kliniskt sjuka djur till skillnad från till exempel Danmark där man vid besättningar anslutna till Ny Sundhedsrådgivning undersöker flytningar hos alla nykalvade kor och ger poäng för att bedöma graden av inflammation i livmodern. Sedan införandet av Ny Sundhedsrådgivning ökade antalet behandlingar av livmoderinflammation från 7 till 17 per 100 årskor (Landbruksinfo, 2008). Detta skulle också kunna betyda att Sveriges låga incidens beror på underdiagnostisering av akut metrit. Sannolikheten för detta är dock låg med tanke på Sveriges goda djurhälsa samt höga djurvälstånd och att våra svenska mjölkkor bevisligen har Europas högsta produktionsnivå. Risken med rutinmässig undersökning som i Danmark är att antalet falskt positiva djur som antibiotikabehandlas ökar.

Även om Sverige generellt har en låg incidens av akut metrit jämfört med andra länder är varje fall mycket kostsamt för den enskilda lantbrukaren. Förutom kostnader för den akuta

sjudomen med veterinärbesök, behandling och arbetstid förväntas även förluster från minskad mjölkproduktion, kasserad karensmjölk, nedsatt reproduktionsförmåga och tidig utslagning. Eftersom denna studie inte har någon kontrollgrupp kan inte någon jämförelse mellan friska och sjuka kor göras med avseende på andelen utslagna kor. Det är även svårt att i denna studie dra några slutsatser kring varför kor slagits ut eftersom det inte finns någon specifik utslagsrapporteringskod för livmodersjukdomar. Andra studier visar dock att kor med akut metrit har större risk för att bli utslagna jämfört med andra kor till följd av den nedsatta reproduktionsförmågan (Wittrock et al., 2011). Även den ökade risken för andra sjukdomar och produktionsnedsättning är av betydelse för den förhöjda andelen utslagna kor.

KONKLUSION

Inget samband mellan antibiotikum och tillfrisknande har kunnat ses. Om behandling med antibiotika vid fall av akut metrit ändå anses indicerat rekommenderas penicillin på grund av dess låga bidragande effekt till resistensutveckling. Misstanke finns om förekomst av BHV-4 i Sverige, och serologiskt positiva BHV-4-prover bör konfirmeras med annan metod. Växt av hemolyserande *E. coli* påverkade sannolikheten för att påbörja en inseminationsperiod negativt.

TACK

Jag skulle vilja tacka alla veterinärer som ställt upp och tagit prover till denna studie och gjort det möjligt att få några resultat överhuvudtaget. Jag skulle även vilja tacka de djurägare som bidragit med djurmaterial och ett speciellt tack till dem som tog sig tid att hjälpa mig med att få fram uppgifter om deras kor per telefon. Ett varmt tack till mina handledare Renée Båge, Hans Gustafsson och Helle Unnerstad för erat engagemang, er uppmuntran och för att ni gladeligen delat med er av er kunskap. Jag vill även särskilt tacka till min huvudhandledare Renée som har varit ett fantastiskt stöd under den långa process då mitt arbete växte fram - utan ditt peppande och din optimism när jag själv tvivlat hade nog inte arbetet blivit färdigt. Jag vill också tacka Ann Nyman för hennes arbete med den statistiska analysen och för att med tålamod guidat mig genom den statistiska djungeln. Tack även till Ewa Stormwall för all hjälp med Kokontrollen och datalistor. Tack till alla på virologen och bakteriologen på SVA som varit delaktiga i hanteringen av proverna men särskilt Maria Persson som tagit emot alla inkommande prover på SVA och utfört den serologiska analysen samt Gunilla Blomqvist och Jean-Francois Valarcher för er hjälp med tolkningen av resultaten från virusserologin och för att svarat på alla mina frågor om BHV-4. Tack även till Theodoros Ntallaris och Jonas Malmsten för support när mina datatekniska kunskaper brustit.

Jag skulle även vilja framför min tacksamhet till Jesper Ordell som stått ut med mitt åltande om livmoderinflammationer under alldeles för många middagar de sista åren - du har varit ett fantastiskt bra bollplank och stöttepelare.

REFERENSER

Amiridis, G.S., Leontides, L., Tassos, E., Kostoulas, P. & Fthenakis, G.C. (2001). Flunixin meglumine accelerates uterine involution and shortens the calving-to-first-oestrus interval in cows with puerperal metritis. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutic*, 25(5), ss. 365-7.

Amann, R.I., Ludwig, W. & Schleifer, K.H. (1995). Phylogenetic identification and in situ detection of individual microbial cells without cultivation. *Microbiological reviews*, 59(1), ss. 143-69.

Barlund, C.S., Carruthers, T.D., Waldner, C.L. & Palmer CW. (2008). A comparison of diagnostic techniques for postpartum endometritis in dairy cattle. *Theriogenology*, 69(6), ss. 714-723.

Bekana, M., Jonsson, P., Ekman, T. & Kindahl H. (1994). Intrauterine bacterial findings in postpartum cows with retained fetal membranes. *Zentralblatt für veterinärmedizin*, 41(9), ss. 663-70.

Bekana, M. (1996). *Clinical, ultrasonographic, bacteriological and hormonal studies in postpartum cows with particular emphasis on retained fetal membranes*. Diss. Swedish university of agricultural sciences.

Bengtsson, B., Unnerstad, H.E., Ekman, T., Artursson, K., Nilsson-Ost, M. & Waller, K.P. (2009). Antimicrobial susceptibility of udder pathogens from cases of acute clinical mastitis in dairy cows. *Veterinary Microbiology*, 136(1-2), ss. 142-9.

Bromfield, J.J. & Sheldon, I.M. (2011). Lipopolysaccharide initiates inflammation in bovine granulosa cells via the TLR4 pathway and perturbs oocyte meiotic progression in vitro. *Endocrinology*, 152(12), ss. 5029-40.

Bromfield, J.J. & Sheldon, I.M. (2013). Lipopolysaccharide reduces the primordial follicle pool in the bovine ovarian cortex ex vivo and in the murine ovary in vivo. *Biology of reproduction*, 88(4), 10.1095

Burfeind, O., Suthar, V. & Heuwieser, W. (2013). Messung der Körpertemperatur bei Milchkühen – Methoden und Einflussfaktoren. *Tierärztliche Praxis Großtiere*, 41, ss. 56-60.

Burfeind, O., Sannmann, I. & Heuwieser, W. (2013). Reducing the use of antibiotics in the treatment of acute puerperal metritis in dairy cows. I: Dalin, G. (red.), *15th international conference on production diseases in farm animals (ICPD15)* (s. 101) Uppsala, Sweden 22-26 juni.

Butler, W. R. & Smith, R. D. (1989). Interrelationships between energy balance and postpartum reproductive function in dairy cattle. *Journal of dairy science*, 72(3), ss. 767-783.

Butler, R.W. (2003). Energy balance relationships with follicular development, ovulation and fertility in postpartum dairy cows. *Livestock Production Science*, 83(2-3), ss. 211–218.

Chapinal, N., Carson, M., Duffield, T.F., Capel, M., Godden, S., Overton, M., Santos, J.E. & LeBlanc, S.J. (2011). The association of serum metabolites with clinical disease during the transition period. *Journal of dairy Science*, 94(10), ss. 4897-903.

Chastant-Maillard, S. (2013). Impact of Bovine Herpesvirus 4 (BoHV-4) on Reproduction. *Transboundary and emerging diseases*, 10.1111.

Contreras, G.A., O'Boyle, N.J., Herdt, T.H. & Sordillo, L.M. (2010). Lipomobilization in periparturient dairy cows influences the composition of plasma nonesterified fatty acids and leukocyte phospholipid fatty acids. *Journal of dairy Science*, 93(6), ss. 2508-16.

Correa, M.T., Erb, H. & Scarlett, J. (1993). Path analysis for seven postpartum disorders of Holstein cows. *Journal of dairy science*, 76(5), ss. 1305-1312.

DeVries, T.J., von Keyserlingk, M.A. & Weary, D.M. (2004). Effect of feeding space on the inter-cow distance, aggression, and feeding behavior of free-stall housed lactating dairy cows. *Journal of dairy science*, 87(5), ss. 1432-8.

Donofrio, G., Ravanetti, L., Cavarani, S., Herath, S., Capocefalo, A. & Sheldon, I.M. (2008). Bacterial infection of endometrial stromal cells influences bovine herpesvirus 4 immediate early gene activation: a new insight into bacterial and viral interaction for uterine disease. *Reproduction*, 136(3), ss. 361-6.

Drillich, M., Arlt, S., Kersting, S., Bergwerff, A.A., Scherpenisse, P. & Heuwieser, W. (2006). Ceftiofur derivatives in serum, uterine tissues, cotyledons, and lochia after fetal membrane retention. *Journal of dairy Science*, 89(9), ss. 3431-3438.

Drillich, M., Voigt, D., Forderung, D. & Heuwieser, W. (2007). Treatment of acute puerperal metritis with flunixin meglumine in addition to antibiotic treatment. *Journal of dairy science*, 90(8), ss. 3758-63.

Dubuc, J., Duffield, T.F., Leslie, K.E., Walton, J.S. & LeBlanc, S. (2010a). Definitions and diagnosis of postpartum endometritis in dairy cows. *Journal of dairy science*, 93(11), ss.5225-33.

Dubuc, J., Duffield, T.F., Leslie, K.E., Walton, J.S. & LeBlanc, S.J. (2010b). Risk factors for postpartum uterine diseases in dairy cows. *Journal of dairy Science*, 93(12), ss. 5764-71.

Duffield, T.F., Lissemore, K.D., McBride, B.W. & Leslie, K.E. (2009). Impact of hyperketonemia in early lactation dairy cows on health and production. *Journal of dairy science*, 92(2), ss. 571-80.

Elkjær, K. (2012). *Reproduction in the postpartum cow - influence of vaginal discharge and other possible risk factors*. Diss. Aarhus university.

ESVAC (2013). *Sales of veterinary antimicrobial agents in 25 EU/EEA countries in 2011*. 3rd edition. Geneve: European medicines agency.

Fredriksson, G., Kindahl, H., Sandstedt, K. & Edqvist, L.E. (1985). Intrauterine bacterial findings and release of PGF2 alpha in the postpartum dairy cow. *Zentralblatt für veterinärmedizin*, 32(5), ss. 368-80.

Friggens, N.C., Berg, P., Theilgaard, P., Korsgaard, I.R., Ingvarsen, K.L., Løvendahl, P. & Jensen, J. (2007). Breed and parity effects on energy balance profiles through lactation: evidence of genetically driven body energy change. *Journal of dairy science*, 90(11), ss. 5291-305.

Ghavi Hossein-Zadeh, N. & Ardalan, M. (2011). Cow-specific risk factors for retained placenta, metritis and clinical mastitis in Holstein cows. *Veterinary research community*, 35(6), ss. 345-54.

Gilbert, R.O., Shin, S.T., Guard, C.L., Erb, H.N. & Frajblat, M. (2005). Prevalence of endometritis and its effects on reproductive performance of dairy cows. *Theriogenology*, 64(9), ss. 1879-88.

Giuliodori, M.J., Magnasco, R.P., Becu-Villalobos, D., Lacau-Mengido, I.M., Risco, C.A. & de la Sota, R.L. (2013). Metritis in dairy cows: risk factors and reproductive performance. *Journal of dairy science*, 96(6), ss. 3621-31.

Grummer, R.R., Hoffman, P.C., Luck, M.L. & Bertics, S.J. (1995). Effect of prepartum and postpartum dietary energy on growth and lactation of primiparous cows. *Journal of dairy science*, 78(1), ss. 172-80.

Hammon, D.S., Evjen, I.M., Dhiman, T.R., Goff, J.P. & Walters, J.L. (2006). Neutrophil function and energy status in Holstein cows with uterine health disorders. *Veterinary immunology and immunopathology*, 113(1-2), ss. 21-29.

Husdjurssektionen SVS. (2013). Riktlinjer för användning av antibiotika till produktionsdjur- Nötkreatur och gris. Stockholm: Sveriges Veterinärförbund.

Van Hoeck, V., Leroy, J.L., Arias Alvarez, M., Rizos, D., Gutierrez-Adan, A., Schnorbusch, K., Bols, P.E., Leese, H.J. & Sturmey, R.G. (2013). Oocyte developmental failure in response to elevated nonesterified fatty acid concentrations: mechanistic insights. *Reproduction*, 145(1), ss. 33-44.

Hussain, A.M., Daniel, R.C.W. & O'Boyle, D. (1990). Postpartum uterine flora following normal and abnormal puerperium in cows. *Theriogenology*, 34(2), ss. 291–302.

Huszenicza, G., Fodor', M., Gacs³, M., Kulcsar', M., Dohmen⁴, M.J.W., Vamos', M., Porkdab', L., Kegl', T., Bartyik', J., Lohuis⁴, J.A.C.M., Janosi⁶, S. & Szita', G. (1999). Uterine Bacteriology, Resumption of Cyclic Ovarian Activity and Fertility in Postpartum Cows kept in Large-Scale Dairy Herds. *Reproduction in domestic animals*, 34(3), ss. 237-245.

Huzzey, J.M., DeVries, T.J., Valois, P. & von Keyserlingk, M.A. (2006). Stocking density and feed barrier design affect the feeding and social behavior of dairy cattle. *Journal of dairy science*, 89(1), ss. 126-33.

Kasimanickam, R., Duffield, T.F., Foster, R.A., Gartley, C.J., Leslie, K.E., Walton, J.S. & Johnson, W.H. (2004). Endometrial cytology and ultrasonography for the detection of subclinical endometritis in postpartum dairy cows. *Theriogenology*, 62(1-2), ss. 9-23.

Kasimanickam R, Duffield TF, Foster RA, Gartley CJ, Leslie KE, Walton JS, Johnson WH. (2005). A comparison of the cytobrush and uterine lavage techniques to evaluate endometrial cytology in clinically normal postpartum dairy cows. *The Canadian veterinary journal*, 46(3), ss. 255-9.

Kask, K., Kindahl, H. & Gustafsson, H. (1998). Bacteriological and histological investigation of the postpartum bovine uterus in two Estonian dairy herds. *Acta veterinaria scandinavica*, 39(3), ss. 423-32.

Kask, K. (1999). *Postpartum reproductive performance in dairy cows under different managemental systems and in cows with induced parturitions*. Diff. Swedish university of agricultural science.

Königsson, K., Odensvik, K. & Kindahl, H. (2002). Endocrine, metabolic and clinical effects of intravenous endotoxin injection after pre-treatment with meloxicam in heifers. *Journal of veterinary medicine*, 49(8), ss. 408-14.

Landbrugsinfo (2008-09-19). *Ny opgørelse over sygdomsbehandlinger i mælkekvægsbesætninger*. https://www.landbrugsinfo.dk/KVAEG/TAL-OM-KVAEG/Sider/Ny_opgoerelse_over_sygdomsbehandling_i.aspx [2013-11-29]

Laven, R., Chambers, P. & Stafford, K. (2012). Using non-steroidal anti-inflammatory drugs around calving: maximizing comfort, productivity and fertility. *Veterinary journal*, 192(1), ss. 8-12.

LeBlanc, S.J., Duffield, T.F., Leslie, K.E., Bateman, K.G., Keefe, G.P., Walton, J.S. & Johnson, W.H. (2002). Defining and diagnosing postpartum clinical endometritis and its

impact on reproductive performance in dairy cows. *Journal of dairy science*, 85(9), ss. 2223-36.

LeBlanc, S.J. (2012). Interactions of metabolism, inflammation, and reproductive tract health in the postpartum period in dairy cattle. *Reproduction in domestic animals*, 47(5), ss.18-30.

Leroy, J.L., Van Soom, A., Opsomer, G. & Bols, P.E. (2008). The consequences of metabolic changes in high-yielding dairy cows on oocyte and embryo quality. *Animal*, 2(8), ss. 1120-7.

Leroy, J.L., Vanholder, T., Delanghe, J.R., Opsomer, G., Van Soom, A., Bols, P.E., Dewulf, J. & de Kruif, A. (2004). Metabolic changes in follicular fluid of the dominant follicle in high-yielding dairy cows early post partum. *Theriogenology*, 62(6), ss. 1131-43.

Lewis, G.S. (1997). Uterine health and disorders. *Journal of dairy science*, 80(5), 984-994.

Lindell, J.O., Kindahl, H., Jansson, L. & Edqvist, L.E. (1982). Post-partum release of prostaglandin F(2alpha) and uterine involution in the cow. *Theriogenology*, 17(3), ss. 237-45.

Mallard, B.A., Dekkers, J.C., Ireland, M.J., Leslie, K.E., Sharif, S., Vankampen, C.L., Wagter, L. & Wilkie, B.N. (1998). Alteration in immune responsiveness during the peripartum period and its ramification on dairy cow and calf health. *Journal of dairy science*, 81(2), ss. 585-95.

Mateus, L., da Costa, L.L., Bernardo, F., Silva, J.R. (2002). Influence of Puerperal Uterine Infection on Uterine Involution and Postpartum Ovarian Activity in Dairy Cows. *Reproduction in domestic animal*, 37(1), ss. 31-5.

McNamara, J.P. (1991). Regulation of adipose tissue metabolism in support of lactation. *Journal of dairy science*, 74(2), ss. 706-19.

Messier, S., Higgins, R., Couture, Y. & Morin, M. (1984). Comparison of swabbing and biopsy for studying the flora of the bovine uterus. *The Canadian veterinary journal*, 25(7), ss. 283-8.

Noakes, D., Parkinson, T. & England, G. (2009). *Veterinary reproduction and obstetrics*. 9 ed. Edinburgh: Saunders Elsevier.

Olofsson, J. (1999). Competition for total mixed diets fed for ad libitum intake using one or four cows per feeding station. *Journal of dairy science*, 82(1), ss. 69-79.

Ospina, P.A., Nydam, D.V., Stokol, T. & Overton, T.R. (2010). Evaluation of nonesterified fatty acids and beta-hydroxybutyrate in transition dairy cattle in the northeastern United States: Critical thresholds for prediction of clinical diseases. *Journal of dairy science*, 93(2), ss. 546-54.

Petersson, K.J., Gustafsson, H., Strandberg, E. & Berglund, B. (2006). Atypical progesterone profiles and fertility in Swedish dairy cows. *Journal of dairy science*, 89(7), ss. 2529-38.

Petersson, K.- J. (2007). *Milk progesterone as a tool to improve fertility in dairy cows*. Diss. Swedish university of agricultural sciences.

Roche, J.R., Friggens, N.C., Kay, J.K., Fisher, M.W., Stafford, K.J. & Berry, D.P. (2009). Invited review: Body condition score and its association with dairy cow productivity, health, and welfare. *Journal of dairy science*, 92(12), ss. 5769-801.

Rukkwamsuk, T., Wensing, T. & Kruip, T.A. (1999). Relationship between triacylglycerol concentration in the liver and first ovulation in postpartum dairy cows. *Theriogenology*, 51(6), ss. 1133-42.

Santos, T.M., Gilbert, R.O. & Bicalho, R.C. (2011). Metagenomic analysis of the uterine bacterial microbiota in healthy and metritic postpartum dairy cows. *Journal of dairy science*, 94(1), ss. 291-302.

Sannmann, I., Arlt, S. & Heuwieser, W. (2012). A critical evaluation of diagnostic methods used to identify dairy cows with acute post-partum metritis in the current literature. *Journal of dairy science*, 79(4), ss.436-44.

Sannmann, I., Burfeind, O., Suthar, V., Bos, A., Bruins, M. & Heuwieser, W. (2013). Technical note: Evaluation of odor from vaginal discharge of cows in the first 10 days after calving by olfactory cognition and an electronic device. *Journal of dairy science*, 96(9), 5773-9.

Sheldon, I.M., Lewis, G.S., LeBlanc, S. & Gilbert, R.O. (2006). Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology*, 65(8), ss. 1516-30.

Sheldon, I.M., Williams, E.J., Miller, A.N., Nash, D.M. & Herath, S. (2008). Uterine diseases in cattle after parturition. *Veterinary Journal*, 176(1), ss.115-21.

Sheldon, I.M., Rycroft, A.N., Dogan, B., Craven, M., Bromfield, J.J., Chandler, A., Roberts, M.H., Price, S.B., Gilbert, R.O. & Simpson, K.W. (2010). Specific strains of *Escherichia coli* are pathogenic for the endometrium of cattle and cause pelvic inflammatory disease in cattle and mice. *PLoS One*, 5(2), e9192.

Silva, E., Leitão, S., Tenreiro, T., Pomba, C., Nunes, T., Lopes da Costa, L. & Mateus, L. (2009). Genomic and phenotypic characterization of *Escherichia coli* isolates recovered from the uterus of puerperal dairy cows. *Journal of dairy science*, 92(12), ss. 6000-10.

Suriyasathaporn, W., Daemen, A.J., Noordhuizen-Stassen, E.N., Dieleman, S.J., Nielen, M. & Schukken, Y.H. (1999). Beta-hydroxybutyrate levels in peripheral blood and ketone bodies

supplemented in culture media affect the in vitro chemotaxis of bovine leukocytes. *Veterinary immunology and immunopathology*, 68(2-4), ss. 177-86.

SVA (2013). *SWEDRES-SVARM - Swedish Antibiotic Utilisation and Resistance in Human Medicine - Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring*. Ödeshög: Statens veterinärmedicinska anstalt.

Thiry, E., Dubuisson, J., Bublot, M., Van Bresse, M.F. & Pastoret, P.P. (1990). The biology of bovine herpesvirus-4 infection of cattle. *Deutsche tierärztliche wochenschrift*, 97(2), ss. 72-7.

Wagener, K., Prunner, I., Pothmann-Reichl, H., Ehling-Schulz, M. & Drillich, M. (2013). Influence of calving assistance on endometritis associated bacterial infections of the postpartum bovine uterus. I: Dalin, G. (red.), *15th international conference on production diseases in farm animals (ICPD15)* (s. 104) Uppsala, Sweden 22-26 juni.

Wathes, D.C., Cheng, Z., Chowdhury, W., Fenwick, M.A., Fitzpatrick, R., Morris, D.G., Patton, J. & Murphy, J.J. (2009). Negative energy balance alters global gene expression and immune responses in the uterus of postpartum dairy cows. *Physiological genomics*, 39(1), ss. 1-13.

WHO (2012). *The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action*. Geneva: WHO Press.

Williams, E.J., Fischer, D.P., Pfeiffer, D.U., England, G.C., Noakes, D.E., Dobson, H. & Sheldon, I.M. (2005). Clinical evaluation of postpartum vaginal mucus reflects uterine bacterial infection and the immune response in cattle. *Theriogenology*, 63(1), ss. 102-17.

Williams, E.J., Fischer, D.P., Noakes, D.E., England, G.C., Rycroft, A., Dobson, H. & Sheldon, I.M. (2007). The relationship between uterine pathogen growth density and ovarian function in the postpartum dairy cow. *Theriogenology*, 68(4), ss. 549-59.

Williams, E.J. (2013). Drivers of post-partum uterine disease in dairy cattle. *Reproduction in domestic animals*, 48(1), ss. 53-8.

Youngquist, S. & Tralfall, W. (2007). *Current therapy in large animal theriogenology*. St. Louis: Saunders Elsevier.

Opublicerade källor

Marie Mörk, Växa Sverige (2013).

Stefan Alenius, SLU (2013).

Föreläsningsmaterial från kurs VM0075 Reproduktion (2011), Veterinärprogrammet, SLU.

Akut metrit hos ko – Bakteriologisk odling och resistensundersökning. Virologisk och serologisk undersökning avseende BHV-4.

Bakgrund:

Akut metrit drabbar kor under första veckan efter kalvning och har ofta sin grund i en svår kalvning och kvarbliven efterbörd. Inflammationen är djupgående i livmoderns vävnader och kon får hög feber ($>39,5^{\circ}$), får snabbt nedsatt allmäntillstånd och har illaluktande flytningar från vagina. Det finns få studier om bakteriologiska agens och deras resistensmönster vid akut metrit.

Bovint herpesvirus 4 (BHV-4) är för närvarande det enda virus som associerats med metrit i samband med förlossning hos nöt. En latent virusinfektion med BHV-4 kan övergå till en aktiv virusförökning i livmoderns celler genom påverkan av en bakteriell infektion. Eftersom virusinfektionen är kraftigt vävnadsskadande kan effekterna vid en samtidig bakterieinfektion bli svårartade. BHV-4 kan utgöra en av bakomliggande orsaker till olika reproduktionsstörningar hos kor.

Studiens syften:

Undersöka om bakterier som orsakar akut metrit hos kor är känsliga för penicillin.
Undersöka om, och i så fall i vilken omfattning, infektion med BHV-4 förekommer hos kor med akut metrit.

Djur som provtas:

Nykalvade kor (inom en vecka efter kalvning) som ej behandlats med antibiotika tidigare denna laktation, med nedanstående symtom på akut metrit:

- Nedsatt allmäntillstånd
- Feber ($>39,5^{\circ}\text{C}$)
- Illaluktande flytning från vagina

Provtagning:

Vid första besöket tas tre prover från kon. Bakteriologiskt prov från livmodern, virologiskt prov från livmodern och blodprov för serologi. Ett uppföljande blodprov för serologi tas 2-8 veckor senare. Lämpligen lämnas materiel till uppföljande prov kvar hos djurägaren i samband med första besöket.

Bakteriologiskt prov:

Tvätta runt vaginalöppningen. Prov tas med lång provtagningstops med skyddshylsa och ledare. Ledaren, med skyddshylsa och provtagningstops inuti, förs in vaginalt med behandlad hand till cervix och vidare in i livmodern. Sedan skjuts först skyddshylsan in i livmodern och därefter topsen så att prov kan tas. Därefter dras topsen tillbaka in i skyddshylsan och därefter in i ledaren så att provet är skyddat när det tas ut från livmodern. Öppna det kolade transportmediumet för vanlig bakteriologisk provtagning och spara korken

till denna. För ner topsen, som prov tagits med, i transportmediet och klipp av den med en ren sax så att korken kan sättas tillbaka. Den andra medföljande topsen används ej.

Virologiskt prov:

Prov tas med lång provtagningsstopps i livmodern på samma sätt som för bakteriologiskt prov. Efter provtagning förs pinnen ned i transportmedium för virus, rosa rör, och klipps av med ren sax så att korken kan skruvas på.

Serologiskt prov:

Ett blodprov tas i ett 5ml rör utan tillsats. (serumrör)

Ett uppföljande blodprov tas 2-8 veckor efter det första blodprovet. Detta behöver inte tas av samma veterinär som vid första provtagningsstillfället. Om 8 veckor överskridits kan blodprovet ändå tas och skicka in. Påminnelse om detta prov kommer att skickas 4 veckor efter det första provtagningsstillfället via SMS till veterinär och djurägare som uppger mobilnummer i remissen.

Provtagningsmateriel:

2 långa provtagningspinnar

Kolat transportmedium (finns i förpackningen till en kort bakteriologisk provtagningspinne)

Litet rör med transportmedium för virus (rosa)

2 Blodprovsrör utan tillsats

2 vaccutainerkanyler

1 vaccutainerhållare

2 vadderade SVA-kuvert

2 SVA remisser

Remiss och inskickande till SVA:

En speciell remiss finns för projektet. Observera att några kryssfrågor finns att fylla i på baksidan av denna remiss för båda provtagningsstillfällena.

Skicka prov och remiss till Lantbrukets djur, SVA, 751 89 Uppsala.

Ersättning för din arbetsinsats:

Du kan få en ersättning på 300 kronor för att du tar proverna. Skicka en faktura till SLU fakturamottagning, Box 7090, 750 07 Uppsala. Ange referens 715RBE.

Vid frågor kontakta:

Detta projekt ligger till grund för ett examensarbete inom veterinärmedicin. Kontakta därför gärna Anna Strömberg, veterinärstudent och projektsamordnare om du har några frågor.

070-2646930, anst0002@stud.slu.se

Frågor besvaras även av:

Helle Ericsson Unnerstad, SVA, 018-674269, Helle.Unnerstad@sva.se

Renée Båge, SLU, 018672507, Renee.Bage@slu.se

Hans Gustafsson, Svensk Mjolk/SLU, 018-672321, Hans.Gustafsson@svenskmjolk.se



Institutionen för Kliniska
vetenskaper
Box 7054
750 07 UPPSALA

Kräver akut livmoderinflammation hos ko behandling med bredspektrumantibiotika?

Bakgrund

Akut livmoderinflammation drabbar kor under första veckan efter kalvning och har ofta sin grund i en svår kalvning och kvarbliven efterbörd och behandlas ofta med antibiotika.

Antibiotika har en viktig roll för botandet av infektionssjukdomar både hos människor och djur. Men ett av hoten mot framtida folk och djurhälsa är den smygande ökningen av antibiotikaresistens hos sjukdomsframkallande bakterier. Med felaktig användning riskerar vi att förlora effekten av ett livräddande läkemedel. Det är en utveckling som går att påverka, bland annat med en klok användning av antibiotika och ett aktivt smittskyddsarbete.

Bovint herpesvirus 4 som kan orsaka kraftiga livmoderinflammationer har påvisats hos nötkreatur i olika delar av världen inklusive Europa och USA. Viruset kan finnas latent hos friska djur, men aktiveras vid en *E. Coli* -infektion. Eftersom virusinfektionen har en kraftigt vävnadsskadande effekt kan effekterna vid en samtidig bakterieinfektion bli svåra. Hittills har ingen undersökning genomförts vad gäller förekomst av BHV-4 hos nötkreatur i Sverige.

Syfte

För att veterinären ska kunna välja rätt antibiotika behöver man ha kunskap om vilka bakterier som förekommer hos kor med akut livmoderinflammation och vilka antibiotika de är känsliga för. Syftet är även att fastställa om och eventuellt i vilken omfattning infektion med BHV-4 förekommer hos svenska mjölkkor med livmoderinflammation.

Vad innebär studien för dig och din ko?

Veterinären som ställer diagnosen akut livmoderinflammation tar två prover ifrån livmodern. Detta genom att föra in en steril provtagningspinne i livmodern för varje prov. Därefter tar veterinären ett blodprov i svansen för att antikroppar ska kunna analyseras. Ett uppföljande besök görs 2-4 v senare och veterinären tar då ytterligare ett blodprov. I samband med provtagningarna kommer enstaka frågor angående kons kalvning och mående ställas till dig.

Kontaktuppgifter till projektansvariga

Detta projekt ligger till grund för ett examensarbete inom veterinärmedicin. Kontakta därför gärna Anna Strömberg, veterinärstudent och projektsamordnare om du har några frågor.

070-2646930, anst0002@stud.slu.se . Frågor besvaras även av:

Helle Ericsson Unnerstad, SVA, 018-674269, Helle.Unnerstad@sva.se

Renée Båge, SLU, 018-672507, Renee.Bage@slu.se

Hans Gustafsson, Svensk Mjolk/SLU, 018-672321, Hans.Gustafsson@svenskmjolk.se

Djurägarmedgivande

Jag har tagit del av ovanstående information samt fått muntlig information om studien ”Kräver akut livmoderinflammation hos ko behandling med bredspektrumantibiotika?”. Härmed godkänner jag att min ko deltar i studien. Jag är införstådd med att deltagandet är frivilligt och att jag när som helst kan ta min ko ur studien.

Djurägarens namn, adress och telefon

Kons nummer

Ort, datum

Namnunderskrift djurägare

Namnunderskrift projektledare

Namnförtydligande

Namnförtydligande

Jag godkänner även att överblivna blod- och/eller vävnadsprov sparas för att läggas i en biobank.

JA

☐

NEJ

☐



Akut metrit hos ko – provtagning 1 (Prover till DOA)

Överordnat uppdrag Ö11-049	UppdragID
--------------------------------------	-----------

KUNDUPPGIFTER

Var vänlig skriv tydligt. (Skuggade fält ifylls av SVA)

Insändande veterinär/klinik (erhåller svar)		Djurägare	PPN
Organisationsnr/Personnr/VAT-nr	Kundnr	Adress	
Kontaktperson		Postnr	Postadress
Adress		Telefonnr	
Postnr	Postadress	E-postadress	
Telefonnr	Faxnr	Svarsmottagare	
E-postadress		12898 SVA, DOA, Helle Unnerstad (e-post)	
Fakturmottagare		12890 SVA, VIP, Gunilla Blomqvist (e-post)	
15745 SLU, KV, Fakturamottagning, Ref 715RBE		15745 SLU, KV, Renée Båge (e-post) renee.bage@slu.se	
		115805 Anna Strömberg (e-post) anst0002@stud.slu.se	

UPPGIFTER OM PROV MATERIAL

Provtagningsdatum	Namn/ID-märkning	Ras	Ålder
-------------------	------------------	-----	-------

Material	Undersökningar ALD/DUV
Blod/Serum	BHV4-ELISA (BHV4-ALD)
Prov från livmoder (culturette)	BHV-4 rPCR (BHV4313-DUV)
Material	Undersökningar BKT
Prov från livmoder (culturette)	Bakteriologisk undersökning (A-BKT)
	Anaerob bakteriologisk undersökning (AN-BKT)

ANAMNES – Fyll ÄVEN I BAKSIDAN!

Var god vänd →

INSÄNDARES UNDERSKRIFT

* Underskrift krävs för att SVA ska godkänna er beställning samt att ni godkänner SVA:s köp- och leveransvillkor.
(ett utdrag på baksidan, fullständiga villkor finns på www.sva.se).
Med underskriften intygas att djurägaren har informerats och har gett sitt samtycke till att delta i studien.

Information till lab: Isolerade stammar ska till DOA, ANT för resistensundersökning

STATENS VETERINÄRMEDICINSKA ANSTALT
besök. Ulls väg 2B post. 751 89 Uppsala
telefon. 018 67 40 00 fax. 018 30 91 62 e-post. sva@sva.se
webb. www.sva.se org nr. 20 21 00-1868

SVA:s köp- och leveransvillkor i utdrag

För fullständiga villkor hänvisas till vår webbplats www.sva.se.

Insändare betraktas som svarsmottagare och fakturamottagare. Annan fakturamottagare kan endast anges om det överenskommits med SVA.

PERSONUPPGIFTSLAGEN

Personuppgiftslagen (PuL) som har sin grund i ett EU-direktiv, syftar till att skydda privatpersoner mot att deras personliga integritet kränks när personuppgifter behandlas. Behandling av personuppgifter hos SVA avser administration och fullgörande av ingångna avtal. Om du vill ha information om vilka personuppgifter om dig som behandlas av SVA kan du skriftligen begära det.

DINA PROVER HJÄLPER OSS ATT BLI BÄTTRE

SVA har till uppgift att förebygga, diagnostisera och bekämpa infektionssjukdomar hos djur. Vi följer därför kontinuerligt hälsoläget hos djur i Sverige. De prover du skickar till oss är viktiga inte bara för dig utan också för SVA:s verksamhet. Ibland är det av allmänt intresse att vi utför ytterligare undersökningar på insänt material samt sammanställer erhållna provresultat för forskningsändamål. Bearbetning och eventuell publicering sker konfidentiellt så långt det är möjligt med hänsyn tagen till svensk lag. Redovisning av forskningsresultat sker utan koppling till de enskilda proven såvida inte svensk lag föreskriver annat. Om du önskar att just dina prov inte får nyttjas för ytterligare forskning och sammanställning ber vi dig vänligen att meddela detta, antingen direkt på remissen eller på annat sätt.

Priser

Betalningsvillkor

Expeditionsavgift

Dröjsmålsränta

För priser se vår digitala prislista på vår webbplats www.sva.se.

30 dagar netto. SVA förbehåller sig rätten att göra sedvanlig kreditprövning.

För var beställning tillkommer en avgift på 25 kronor. Vid månadsfakturerering tillkommer ingen avgift.

Dröjsmålsränta debiteras enligt räntelagen.

När kalvade kon? Datum _____	När lossnade efterbörden? <input type="checkbox"/> Inom 12 timmar efter kalvning <input type="checkbox"/> 12-24 timmar efter kalvning <input type="checkbox"/> Mer än 24 timmar efter kalvning <input type="checkbox"/> Efterbörden är fortfarande kvar vid provtagning
Var kalvade kon? <input type="checkbox"/> Individuell kalvningsbox <input type="checkbox"/> Gruppkalvningsbox <input type="checkbox"/> Bete <input type="checkbox"/> Båspall <input type="checkbox"/> Lösdrift <input type="checkbox"/> Annat _____	Hur gick kalvningen? <input type="checkbox"/> Normal kalvning <input type="checkbox"/> Hjälp behövdes för att få ut kalven <input type="checkbox"/> Andra kalvningsproblem _____ _____
Medicinsk behandling av kon? <input type="checkbox"/> Antibiotikabehandling vid besöket <input type="checkbox"/> Annan medicinsk behandling <input type="checkbox"/> Ingen medicinsk behandling	
Preparat _____ Antal dagar _____ Preparat _____	

STATENS VETERINÄRMEDICINSKA ANSTALT
besök. Ulls väg 2B post. 751 89 Uppsala
telefon. 018 67 40 00 fax. 018 30 91 62 e-post. sva@sva.se
webb. www.sva.se org nr. 20 21 00-1868

Bilaga 4.



Akut metrit hos ko – uppföljande provtagning (Prover till DOA)

Överordnat uppdrag	UppdragID
Ö11-049	

KUNDUPPGIFTER

Var vänlig skriv tydligt. (Skuggade fält ifylls av SVA)

Insändande veterinär/klinik		Djurägare	PPN
Organisationsnr/Personnr/VAT-nr	Kundnr	Adress	
Kontaktperson		Postnr	Postadress
Adress		Telefonnr	
Postnr	Postadress	E-postadress	
Telefonnr	Faxnr	Svarsmottagare	
E-postadress		12898 SVA, DOA, Helle Unnerstad (e-post)	
Fakturmottagare		12890 SVA, VIP, Gunilla Blomqvist (e-post)	
15745 SLU, KV, Fakturmottagning, Ref 715RBE		15745 SLU, KV, Renée Båge (e-post) renee.bage@slu.se	
		115805 Anna Strömberg (e-post) anst0002@stud.slu.se	

UPPGIFTER OM PROV MATERIAL

Provtagningsdatum	Namn/ID-märkning	Ras	Ålder
-------------------	------------------	-----	-------

Material	Undersökningar ALD/DUV
Blod/Serum	BHV4-ELISA (BHV4-ALD)

ANAMNES – Fyll även i baksidan!

Var god vänd →

INSÄNDARES UNDERSKRIFT

* Underskrift krävs för att SVA ska godkänna er beställning samt att ni godkänner SVA:s köp- och leveransvillkor. (ett utdrag på baksidan, fullständiga villkor finns på www.sva.se).
Med underskriften intygas att djurägaren har informerats och har gett sitt samtycke till att delta i studien.

STATENS VETERINÄRMEDICINSKA ANSTALT
besök. Ulls väg 2B post. 751 89 Uppsala
telefon. 018 67 40 00 fax. 018 30 91 62 e-post. sva@sva.se
webb. www.sva.se org nr. 20 21 00-1868

SVA:s köp- och leveransvillkor i utdrag

För fullständiga villkor hänvisas till vår webbplats www.sva.se.

Insändare betraktas som svarsmottagare och fakturamottagare. Annan fakturamottagare kan endast anges om det överenskommits med SVA.

PERSONUPPGIFTLAGEN

Personuppgiftslagen (PuL) som har sin grund i ett EU-direktiv, syftar till att skydda privatpersoner mot att deras personliga integritet kränks när personuppgifter behandlas. Behandling av personuppgifter hos SVA avser administration och fullgörande av ingångna avtal. Om du vill ha information om vilka personuppgifter om dig som behandlas av SVA kan du skriftligen begära det.

DINA PROVER HJÄLPER OSS ATT BLI BÄTTRE

SVA har till uppgift att förebygga, diagnostisera och bekämpa infektionssjukdomar hos djur. Vi följer därför kontinuerligt hälsoläget hos djur i Sverige. De prover du skickar till oss är viktiga inte bara för dig utan också för SVA:s verksamhet. Ibland är det av allmänt intresse att vi utför ytterligare undersökningar på insänt material samt sammanställer erhållna provresultat för forskningsändamål. Bearbetning och eventuell publicering sker konfidentiellt så långt det är möjligt med hänsyn tagen till svensk lag. Redovisning av forskningsresultat sker utan koppling till de enskilda proven såvida inte svensk lag föreskriver annat. Om du önskar att just dina prov inte får nyttjas för ytterligare forskning och sammanställning ber vi dig vänligen att meddela detta, antingen direkt på remissen eller på annat sätt.

Priser

För priser se vår digitala prislista på vår webbplats www.sva.se.

Betalningsvillkor

30 dagar netto. SVA förbehåller sig rätten att göra sedvanlig kreditprövning.

Expeditionsavgift

För var beställning tillkommer en avgift på 25 kronor. Vid månadsfakturerering tillkommer ingen avgift.

Dröjsmålsränta

Dröjsmålsränta debiteras enligt räntelagen.

Uppgifter om kon vid detta provtagningstillfället

<input type="checkbox"/> Kon är frisk <input type="checkbox"/> Kon har fortfarande symtom på metrit	Har kon sjukdomssymtom som troligen förklaras av annan diagnos
Symtom	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej
<input type="checkbox"/> Nedsatt allmänsymtom	
<input type="checkbox"/> Feber >39,5°C	
<input type="checkbox"/> Illaluktande flytningar från vagina	
	Trolig diagnos _____

STATENS VETERINÄRMEDICINSKA ANSTALT
besök, Ulls väg 2B post, 751 89 Uppsala
telefon, 018 67 40 00 fax, 018 30 91 62 e-post, sva@sva.se
webb, www.sva.se org nr, 20 21 00-1868